FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 N° 9

THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Georges I. LOUTFI
né à Damas (Syrie), le 23 avril 1933

Présentée et soutenue publiquement le janvier 1962

Etude des Œstrogènes dans trois cas de Carcinome Virilisant de la Cortico-Surrénale

Effets de l'A.C.T.H. et de la Déxaméthasone
sur le taux des Phénolstéroïdes Urinaires

PRÉSIDENT : M. J. DECOURT, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Georges I. LOUTFI
né à Damas (Syrie), le 23 avril 1933

Présentée et soutenue publiquement le janvier 1962

Etude des Œstrogènes dans trois cas de Carcinome Virilisant de la Cortico-Surrénale

Effets de l'A.C.T.H. et de la Déxaméthasone
sur le taux des Phénolstéroïdes Urinaires

PRÉSIDENT : M. J. DECOURT, Professeur

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN ..... **Léon BINET**, Membre de l'Institut.
ASSESSEUR ..... **Jean VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
(Profr à titre personnel)	ETTORI (J.)
(Profr à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
(Profr à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales : Beaujon : MM. SICARD (A.) ; Cochin : N. ; Hôtel-Dieu : PATEL (J.) ; Pitié : CORDIER (G.) ; Saint-Antoine : GOSSET (J.) ; Salpêtrière : MOULONGUET (P.) ; Tenon : LORTAT-JACOB (J.-L.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphal (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales : Boucicaut : LENEGRE (.) ; Broussais : SOULIE (P.) ; Cochin : JUSTIN-BESANÇON (L.) ; Cochin : BROUET (G.) ; Hôtel-Dieu : BARIETY (M.) ; Pitié : DREYFUS (G.) ; Saint-Antoine : KOURILSKY (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales : Baudelocque : LACOMME (M.) ; Foch (Suresnes) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent de Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
Profr à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)
	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
(Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
(Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
(Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
(Profr à titre personnel)	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
(Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
(Profr à titre personnel)	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
(Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LEGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. CABROL (C.) ; COUINAUD (C.) ; OLIVIER (G.).
Anatomie pathologique : GAUTHIER-VILLERS (Mlle P.) pr. s. ch. ; BUSSER (F.) ; GOUYGOU (Ch.) ; ORCEL (L.) ; PAILLAS (J.).
Anesthésiologie : VOURC'H (G.).
Bactériologie : BARBIER (P.) ; CHRISTOL (D.) ; TOURNIER (P.).
Biochimie médicale : DESGREZ (P.), pr. s. ch. ; POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : PLAS (F.).
Carcinologie : DENOIX (P.) ; MATHE (G.).
Dermato-Syphiligraphie : DUPERRAT (B.).
Electro-Radiologie : LEDOUX-LEBARD (G.) ; BILSKI-PASQUIER (G.) ; DAUSSET (J.).
Histologie : GOUJARD (R.) pr. s. ch. ; MAROIS (M.) ; RACADOT (J.).
Hydrologie : CORNET (A.).
Hygiène : BOYER (J.), pr. s. ch. ; CORRE-HURST (Mme L.).
Maladies infectieuses : BASTIN (R.) ; DUPONT (V.).
Médecine légale : DEROBERT (L.), pr. s. ch. ; HADENGUE (A.) ; FOURNIER (E.) ; GUENIOT (M.).
Médecine du travail : ALBAHARY (C.).
Neurologie : LHERMITTE (F.).
Obstétrique : GRANJON (A.) ; HERVET (E.) ; LE LORIER (G.) ; MORIN (P.) ; MUSSET (R.) ; ROBEY (M.) ; THOYER-ROZAT (J.).
Ophtalmologie : BREGEAT (P.) ; SARAUX (H.).
Orthopédie : JUDET (R.) ; RAMADIER (J.).
Oto-rhino-laryngologie : DEBAIN (J.).
Parasitologie : CHABAUD (A.).
Pathologie chirurgicale : BARCAT (J.) ; BINET (J.-P.) ; CAUCHOIX (J.) ; CHATELIN (C.-L.) ; DUBOST (Ch.) ; DUBOST (Cl.) ; FAUREL (J.) ; FLABEAU (F.) ; GERMAIN (A.) ; LOYGUE (J.) ; MERCADIER ; PERROTIN (J.) ; ROBERT (H.) ; THOMERET (G.).
Pathologie exotique : SCHNEIDER (J.).
Pathologie expérimentale : CROSNIER (J.) ; HARTMANN (L.) ; LŒPER (J.) ; MAURICE (J.) ; RICHET (G.).
Pathologie médicale : AUSSANNAIRE (M.) ; BOUR (H.) ; BOUVIER (J.) ; BOUVRAIN (Y.) ; BRICAIRE (H.) ; BRISSAUD (H.) ; BROCARD (H.) ; BUGE (A.) ; CASTAIGNE (P.), m. conf. ; CATINAT (J.) ; CONTAMIN (F.) ; COURY (C.) ; FREZAL (J.) ; HOUSSET (E.) ; LAROCHE (Cl.) ; LESOBRE (R.) ; MACREZ (C.) ; NICK (J.) ; PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ; ROYER (P.) ; WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : JOSEPH (R.) ; MANDE (R.) ; MOZZICONACCI (P.) ; POLONOVSKI (C.) ; ROSSIER (A.).
Pharmacologie : BOISSIER (J.) ; LECHAT (P.).
Physiologie : DEJOURS (P.).
Physique médicale : GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. ; KELLERSHOHN.
Pneumo phtisiologie : KREIS (B.).
Psychiatrie : PICHOT (P.).
Psychiatrie infantile : DUCHE (D.).
Rhumatologie : DELBARRE (F.).
Stomatologie : CERNEA (P.) ; CHAPUT (Mme A.), m. c. agr. ; GRELLET (M.)
Thérapeutique : CHASSAGNE (P.) ; LAMOTTE (M.).
Urologie : QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

Anatomie : DEBEYRE.
Clinique chirurgicale : ABOULKER (P.) ; AMELINE (A.), pr. s. ch. ; HUGUIER (J.) ; OLIVIER (C.) ; PADOVANI (P.) ; POILLEUX (F.) ; ROUX (M.) ; VERNE (J.-M.).
Clinique médicale : DOMART (A.) ; PERRAULT (M.) ; RAMBERT (P.) ; THIEFFRY (S.).
Clinique obstétricale : GRASSET (J.) ; MAYER (M.) ; RAVINA (J.).
Clinique ophtalmologique : DESVIGNES (P.) ; OFFRET (G.).
Clinique oto-rhino-laryngologique : MADURO (R.).
Clinique pédiatrique et puériculture : LAPLANE (R.).
Clinique psychiatrique : BARUK (H.).
Clinique urologique : KUSS (R.).
Médecine légale : GAULTIER.

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale : RUDLER (J.) Pr. s. ch.
V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.) ; LAUNAY (C.).
Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Secrétaires : Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.).
Conservateur en Chef : M. le Docteur HAHN (A.).
Conservateur : Mlle DUMAITRE (P.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) ; Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538124_0081

Ce travail a été accompli avec les conseils éclairés du Dr KENDALL EMERSON Jr., dans le Service de Médecine de Harvard Medical School. Il a été financé par les donations de « l'American Cancer Society » et du « Damon Runyon Memorial Fund ».

Nous voudrions remercier :

Dr G.F. CAHILL

Dr W.J. REDDY

pour les dosages des 17 *Céto-Stéroïdes, pour avoir mis à notre disposition les documents photographiques et pour l'aimable bienveillance qu'ils nous ont manifestée durant notre séjour au Peter Bent Brigham Hospital.*

Dr O.W. SMITH

Mlle E.L. POINDEXTER

pour leurs suggestions et leur assistance techniques

Dr D.S. BERNSTEIN

pour son encouragement et sa cordialité.

Mme U.H. KIM

Dr W.R. NES

pour le dosage de la D.H.E.A. (à Clark University Worcester).

Au souvenir de ma mère et à ceux qui le chérissent

A mon père, à ma famille de Damas,

A ma femme, à ma famille de Paris,

A mes amis, du Moyen-Orient, de France et des Etats-Unis.

Eux tous dont l'esprit et le cœur me sont une source de joie inépuisable, une puissante stimulation dans l'effort et un motif précieux d'élévation.

A M. le Professeur J. DECOURT,

Clinique Endocrinologique, Hôpital La Pitié.

Qu'il soit remercié pour la bienveillance, les conseils et les encouragements qu'il nous a prodigués.

Nous sommes très honorés qu'il ait bien voulu présider le jury de cette thèse.

A nos Maîtres des Facultés de Montpellier et de Paris.

A M. A. LOUBATIERES qui, le premier, nous a donné le goût de l'endocrinologie.

A M. M. ALBEAUX-FERNET qui nous y a initié.

Au Dr George W. THORN,

Professeur de Médecine à Harvard Medical School.

Son activité scientifique inlassable, l'accueil bienveillant et compréhensif qu'il réserve aux médecins du monde entier, son prosélytisme, font du Peter Bent Brigham Hospital, une institution dédiée au progrès universel de la Médecine.

Au Dr KENDALL EMERSON Jr,

Associate Clinical Professor of Medicine Harvard Medical School.

Parfait clinicien, chercheur et humaniste ; nous aimons sa personnalité et admirons son savoir. Qu'il veuille croire à notre sincère gratitude pour son enseignement, ses conseils et son appui.

Au Dr Ralph I. DORFMAN,

Worcester foundation for experimental biology. Shrewsbury.

« Le Pape des Stéroïdes », sa bienveillance, la richesse et l'originalité de son esprit, l'éclectisme de son enseignement nous laissent un souvenir impérissable.

Au Dr Fernand G. PERON,

Worcester Foundation for Experimental Biology. Shrewsbury.

Son amour de la recherche, sa clairvoyance, son dynamisme et sa rigueur sont, à nos yeux les symboles de l'esprit scientifique et nous lui sommes reconnaissants de nous en avoir fait bénéficier.

PLAN DE TRAVAIL

I. INTRODUCTION : Intérêt du sujet

II. GENERALITES :

A) Données biochimiques

a) *Vue d'ensemble sur l'investigation de la cortico-surrénale :*
   1. En quoi consiste l'étude du métabolisme des cortico-stéroïdes.
   2. Certaines questions posées par l'étude des effets métaboliques des cortico-stéroïdes.
   3. Conditions nécessaires à la réalisation pratique de l'exploration biochimique de la cortico-surrénale.

b) *Données actuelles sur la biosynthèse et le métabolisme des hormones de la cortico-surrénale :*
   1. Les corticoïdes : corrélation entre leur structure et leur activité biologique; leur biosynthèse; l'aldostérone; les principaux glucocorticoïdes.
   2. Les androgènes : leur isolement du tissu cortico-surrénalien; effet de l'ACTH sur leur biosynthèse.
   3. Catabolisme des hormones de la cortico-surrénale - signification des 17 Céto-stéroïdes urinaires. (Corrélation entre les métabolites urinaires et leurs précurseurs endogènes).
   4. Œstrogènes surrénaliens (œstrogènes cortico surrénaliens spécifiques; phénolstéroïdes urinaires chez les sujets ovariectomisées et dans les cas d'hypercorticisme; effets de l'ACTH).
   5. Catabolisme des œstrogènes surrénaliens - Taux normaux de phénolstéroïdes urinaires par les méthodes de dosage de Engel et de Brown.

Ces données sur la biosynthèse et le métabolisme des hormones de la cortico-surrénale serviront de base à l'établissement de nos conclusions.

B) Données actuelles histophysiologiques et anatomo cliniques

a) *Données embryologiques : contrôle endocrinien de l'histogenèse de la cortico-surrénale :* développement embryologique; les cellules de la cortico-surrénale fœtale et adulte; aspects des surrénales dans les anomalies intracraniennes; effets trophiques des gonadotrophines sur la cortico-surrénale fœtale.

b) *Aspects cytologiques et cytochimiques de la sécrétion cortico-surrénalienne :* modification de la mitochondrie et de l'appareil de Golgi; détection des stéroïdes dans les cellules de la cortico-surrénale; la localisation des enzymes comme critères histophysiologiques : Symington et al.

c) *Données anatomo cliniques :* aspects histologiques de la cortico-surrénale dans les syndromes d'hypercorticisme.

d) *Discussion.*

III. LES OBSERVATIONS CLINIQUES ET LES DOSAGES DES STEROIDES URINAIRES.

A) Les trois observations de carcinoma virilisant de la cortico-surrénale.

B) Méthode de dosage des Phénolstéroïdes.

C) Résultats.

IV. DISCUSSION ET CONCLUSIONS.

A) Conclusions tirées de la comparaison entre les taux des 17 Céto-stéroïdes et des Phénolstéroïdes urinaires.

B) Correlation entre les données anatomo cliniques et les données biochimiques - Valeur de ces dosages comme critères de diagnostic et de pronostic.

C) Autonomie ou Hormono-dépendance des tumeurs malignes de la cortico-surrénale.

V. RESUME.

VI. BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Cette thèse est un compte rendu de travaux personnels effectués à Boston, aux Etats-Unis. Dans le cadre général du rôle croissant dévolu aux hormones en médecine, les progrès récents accomplis dans le domaine des stéroïdes ont orienté ces travaux; le choix du sujet ayant été particulièrement stimulé par les opportunités d'observation et d'études offertes dans les services et laboratoires du Peter Bent Brigham Hospital.

Le système endocrinien a été l'objet de nombreuses investigations qui ont établi d'une part le rôle fondamental des hormones dans le maintien de notre intégrité physique et psychologique, d'autre part leur influence primordiale sur nos capacités d'adaptation et de reproduction. Avec l'observation de Hench et ses collaborateurs sur les heureux effets de la cortisone dans la polyarthrite chronique évolutive, suivie de multiples indications des stéroïdes dans des affections apparemment non endocriniennes, ces hormones ont été placées au premier rang de l'arsenal thérapeutique, ouvrant ainsi une ère nouvelle dans l'histoire de la médecine. La découverte de tumeurs malignes hormono-dépendantes a soulevé de grands espoirs et offert au chercheur une nouvelle voie d'investigation.

Les recherches alors entreprises sur les substances hormonales ont suivi une double direction. D'une part, il s'agit de les isoler dans les humeurs de l'organisme, de les mesurer par des dosages quantitatifs précis et d'étudier les réactions chimiques responsables de leur synthèse et de leur catabolisme. D'autre part, il s'agit de déterminer les effets biologiques et le mécanisme d'action à l'échelle cellulaire de ces hormones qui sont à la base de la régulation des phénomènes physiologiques.

Ainsi les trois observations de carcinome virilisant des glandes surrénales présentées dans cette thèse sont une tentative pour établir une corrélation entre les données anatomocliniques et biochimiques. Il s'agit également de faire une étude critique de la valeur des chiffres obtenus au laboratoire, dans la prévision de l'évolution de la maladie et dans l'élaboration d'un traitement plus efficace.

L'intérêt particulier de ce sujet est constitué, d'abord par la rareté relative du carcinome des surrénales, ensuite, par la quasi-absence d'attention portée à l'étude des œstrogènes dans ce syndrome de virilisme, enfin, par la valeur de l'information obtenue dans l'étude des phénolstéroïdes urinaires dans cette affection. Nos observations cliniques et études biochimiques seront précédées par un *chapitre de généralités* qui a pour but de mieux situer le sujet de cette thèse dans le cadre général de l'exploration de la cortico-surrénale. Il n'entre pas dans nos propos de faire une monographie de toutes les données récentes sur la cortico-surrénale. Aussi nous bornerons-nous à esquisser rapidement un aperçu d'ensemble de cette exploration et à indiquer les problèmes qu'elle soulève. Ensuite, nous traiterons des principaux stéroïdes isolés de la cortico-surrénale en soulignant les conceptions actuelles concernant leur métabolisme. Nous insisterons particulièrement sur le problème des œstrogènes surrénaliens qui retient en premier lieu notre intérêt. Enfin, mention sera faite des nouvelles conceptions embryologiques, histo-physiologique et anatomo-clinique de la cortico-surrénale.

Ces généralités seront suivies par l'*exposé des observations cliniques, des méthodes et des résultats de l'étude biochimique* des trois cas de carcinome virilisant de la cortico-surrénale. Nous nous proposons, en *conclusion,* de faire la synthèse et de discuter les résultats obtenus.

GENERALITES

A. DONNEES BIOCHIMIQUES

a) Vue d'ensemble sur l'investigation de la cortico-surrénale.

Notre connaissance de la physiologie et de la pathologie cortico-surrénaliennes s'est beaucoup enrichie au cours du dernier quart de siècle grâce aux progrès des études biochimiques.

Il paraît commode, du point de vue didactique, de distinguer deux aspects dans cette investigation :

1. le métabolisme des cortico-stéroïdes,

2. leurs effets métaboliques.

1. *Métabolisme des cortico-stéroïdes.*

Cette étude consiste d'une part à déterminer les précurseurs de ces hormones, les tissus capables de les élaborer et les conditions nécessaires à leur biosynthèse; d'autre part, à désigner les organes ou tissus responsables de l'activation ou de l'inactivation périphérique de ces hormones. Il s'agit, donc d'isoler les substances sécrétées par la glande et leurs produits de transformation dans le milieu intérieur et d'en déterminer l'activité biologique.

La cinétique des réactions chimiques responsables de la biosynthèse et du catabolisme de ces hormones est importante à connaître pour évaluer leur taux de sécrétion, leur durée de vie moyenne et parfois leurs modalités d'action. La connaissance de la nature des différents facteurs contrôlant la cinétique de ces réactions, ainsi que le mécanisme d'action de l'inhibition ou l'accélération de ces phénomènes biochimiques constitue une base solide de la physio-pathologie des affections métaboliques.

Il est important sur le plan pratique de déterminer avec une précision suffisante, les formes et les voies d'excrétion de la constellation d'hormones cortico-surrénaliennes. Une corrélation entre les substances sécrétées dans le milieu intérieur et leurs produits d'excrétion est indispensable à établir, pour donner une signification aux différents dosages utilisés actuellement dans le diagnostic des affections endocriniennes.

2. *Effets métaboliques.*

Pour comprendre l'action physiologique des cortico-stéroïdes l'étude de leur mécanisme d'action à l'échelle cellulaire s'impose.

Quelles sont les réactions chimiques qui sont activées ou inhibées par ces hormones et qui sont responsables de leurs effets anaboliques ou cataboliques ? Comment ces cortico-stéroïdes contrôlent-ils la vasomotricité des capillaires veineux (cortisone) ou influencent-ils la rétention de Na au niveau du rein (aldostérone) ? Dans quels éléments de la cellule ont lieu ces réactions et comment s'explique la spécifité d'action de ces hormones ? Ces cortico-stéroïdes exercent-ils cette multitude d'effets biologiques en modifiant la perméabilité sélective des membranes cellulaires ? Sont-ils responsables de la synthèse de nouvelles enzymes ou d'une simple activation d'enzymes préexistantes ?

Telles sont quelques-unes des questions que soulève cette étude et dont les réponses sont encore sujettes à controverses.

Le sujet de nos travaux se rattache essentiellement au premier aspect de cette investigation, à savoir, au métabolisme des hormones de la cortico-surrénale.

Pour terminer cet aperçu général, il nous paraît utile de rappeler les deux conditions nécessaires à la réalisation pratique de l'exploration chimique de la cortico-surrénale :

a) *Similitude des conditions expérimentales et des conditions physiologiques :*

Deux exemples illustrent cette donnée : la nature et les proportions relatives des différents stéroïdes isolés dans le sang veineux des surrénales prélevé dans des conditions de stress ne renseignent pas exactement sur les sécrétions de la glande dans les conditions physiologiques normales. Les métabolites hormonaux isolés du sang ou des urines après l'administration d'une dose pharmacologique d'un stéroïde ne représentent pas nécessairement les métabolites à l'état physiologique. En effet l'introduction d'une forte dose de stéroïdes dans l'organisme risque de perturber les réactions physiologiques et biochimiques dans le milieu intérieur. L'usage d'hormone marquée au C 14 ou au tritium (H 3) permet d'utiliser de très faibles quantités, ce qui lève la restriction précédente et de plus, rend possible l'isolement et le dosage de quantités infinitésimales des métabolites formés, grâce à leur radioactivité.

b) *Méthodes de dosages appropriées :*

Le progrès des techniques physico-chimiques permet actuellement l'isolement et l'identification de quantités de stéroïdes inférieures au microgramme. Ces techniques doivent être appropriées, en ce sens que l'usage de procédés qui risquent d'altérer ou de modifier la nature de l'hormone isolée, ou encore de produire des artefacts, doit y être écarté. De plus, l'identité d'une hormone ne sera admise que si la nature du produit isolé est confirmée par au moins trois critères différents caractéristiques. (de préférence cinq). Enfin, la valeur des renseignements fournis par les méthodes de dosages hormonaux d'application courante

dépendra de quatre conditions fondamentales : la sensibilité, la précision, la spécificité et la reproductibilité de ces méthodes.

Ainsi les résultats des investigations ont d'autant plus de valeur que les conditions expérimentales ont été semblables aux conditions physiologiques et que les méthodes utilisées ont été rigoureuses. Seuls les travaux antérieurs ayant tenu compte de ces critères nous semblent valables.

b) Données actuelles sur la biosynthèse et le métabolisme des hormones de la cortico-surrénale.

La cortico-surrénale sécrète des stéroïdes qui s'apparentent chimiquement aux trois familles du pregnane, de l'androstane et de l'œstrane. Ce sont respectivement les minéralocorticoïdes et les glucocorticoïdes en C 21, les androgènes en C 19, les œstrogènes en C 18.

I. LES CORTICOIDES

Trois aspects fondamentaux caractérisent, du point de vue biochimique, les hormones corticoïdes :

1° La molécule contient au moins 3 atomes d'oxygène et pour les stéroïdes physiologiques les plus actifs (aldostérone et hydrocortisone) elle en contient cinq.

2° La présence dans le noyau A de la molécule d'une double liaison en position 4-5 et d'une fonction cétone en 3 est le support de l'activité biologique des corticoïdes. La réduction de ce noyau s'effectue durant le catabolisme de ces hormones qui se transforment en dérivés dont l'activité biologique est considérablement affaiblie. Ces corticoïdes doués d'activité biologique peuvent être classés en trois groupes d'après leur degré d'oxydation : — les molécules en C 21 03 (la Desoxycorticostérone et la 17 hydroxyprogestérone) — les molécules en C 21 04 (corticostérone) — les molécules en C 21 05 ou 06 (aldostérone et hydrocortisone). La glande sécrète aussi des corticoïdes à noyau A saturé en C 21 03, C 21 04 et C 21 05 (l'allopregnane 3 β, 17 α 20 β triol, allopregnane 3 β 17 α 20 β, 21 tetrol, allopregnane 3 β, 11 β 17 α, 20 β, 21 pentol) sans activité biologique notable.

3° La cortico-surrénale possède plusieurs enzymes à activité hydroxylasique, les plus importants sont la 11 β et la 21 hydroxylases localisées dans les trois zones du cortex; la 17 α hydroxylase dans la zone fasciculée et la 18 hydroxylase dans la zone glomérulée. Il semble que le radical 11 hydroxyle est en rapport avec l'activité glucocorticoïde tandis que l'hydroxylation en 18 est liée à une action minéralocorticoïde.

Biosynthèse des corticoïdes : De nombreuses expériences in vivo et in vitro ont établi avec certitude (1, 2, 3, 4, 5) que le cholestérol est le précurseur de ces hormones, cependant l'éventualité d'une biosynthèse des corticostéroïdes à partir de l'acide acétique, sans que ce dernier se transforme en cholestérol, ne semble pas devoir être exclue.

Tableau I. — BIOSYNTHÈSE DES HORMONES DE LA CORTICO-SURRÉNALE

) CHOLESTEROL — (20-22 dihydroxy cholestérol ?) $\xrightarrow{(\ )}$ PREGNÉNOLONE → PROGESTÉRONE.

PROGESTERONE
- — 17 α OH (fasciculée) ; 21 OH → Composé " S " — 11 β OH → CORTISOL. (—)
- — 21 OH → DOC — 11 β OH → Composé " B " — 18 OH → ALDOSTÉRONE. (—) (Glomérulée)

) PREGNENOLONE — 17 OH → DHEA → 4 Androsténe 3.17 dione → = Testostérone. → 11 β OH 4 androstène-dione
PROGESTERONE — 17 OH → (DHEA)

) 4 androstène 3,17 dione — 19 OH → ESTRONE → 18 OH Estrone (H. spécifique de la C-S).

TESTOSTERONE ——— 19 OH → ESTRADIOL = ESTRONE → ESTRIOL.

DHEA — 5 androstène 3 β, 16 α, 17 β triol — 16 α OH Testostérone → ESTRIOL.

Pour la clarté du tableau seules les étapes principales de la biosynthèse sont mentionnées.

Le signe (=) signifie réaction reversible, le signe (+) représente le point d'action stimulatrice de l'ACTH et les signes (—) indiquent les substances qui inhibent la sécrétion d'A.C.T.H.

Au tableau (1) figurent les grandes lignes de la biosynthèse des hormones cortico-surrénaliennes.

Ces hormones ainsi élaborées sont généralement déversées dans le milieu intérieur à l'état libre. Depuis les derniers travaux de Beaulieu (6) la sécrétion d'hormones par la glande, sous forme conjuguée, est concevable.

Jusqu'à présent plus de quarante stéroïdes ont été isolés de la cortico-surrénale. Dans cet aperçu nous envisageons successivement les plus importants d'entre-eux.

L'aldostérone : C'est l'hormone cortico-surrénalienne la plus active dans la régulation des électrolytes. En 1952, Grundy et Simpson ont isolé l'aldostérone du résidu amorphe des extraits cortico-surrénaliens (7). C'est en 1954 que la structure chimique de cette hormone fut établie par Simpson et Tait comme étant la 4 pregnene 11 β, 21 diol, 3, 20 dione, 18 al. (8). D'après les travaux de Giroud et ses collaborateurs (9) cette substance est principalement sécrétée par la zone glomérulée.

Le contrôle de cette sécrétion par l'ACTH est encore sujet à controverse. Il semble que l'ACTH joue un rôle mineur dans le contrôle de la production d'aldostérone et que l'hormone de croissance soit sans aucun effet (10, 11). Les travaux de Giroud et ses collaborateurs suggèrent que la post-hypophyse possède une substance qui n'est ni la vaso-pressine, ni l'ocytocine et qui augmenterait la production d'aldostérone in vitro. Il est incontestable que plusieurs facteurs contrôlent cette sécrétion et au premier rang le sodium et le potassium. Il a été calculé qu'un homme

soumis à un régime normal sécrète 190 microgrammes d'aldostérone par jour, tandis que, soumis à un régime de restriction sodique, la sécrétion passe à 780 microgrammes par jour. Les excrétions urinaires relevées étant respectivement de 7,2 microgrammes et 42 microgrammes par jour. Les restrictions de l'apport de potassium (à 9 meq/par jour) cause une diminution du taux d'aldostérone dans les urines. L'importance des variations de volume du liquide extra-cellulaire semble jouer un rôle très important comme mécanisme régulateur de la sécrétion d'aldostérone selon Liddle et Bartter (12). Les traumatismes, le choc opératoire, la grossesse et l'éclampsie sont toutes des conditions qui modifient la sécrétion d'aldostérone (13, 14, 15).

Sur le plan pratique, notons que le dosage de l'aldostérone dans le sang est encore du domaine de la recherche et son dosage dans les urines n'est pas encore assez aisé et fait l'objet de constantes modifications. Ainsi il a été calculé que la moitié de la quantité d'aldostérone administrée par voie intraveineuse disparaîtrait du sang entre 18 et 25 minutes, ce temps calculé pour le cortisol est de 1 h. 4 et de 1 h. pour la corticostérone. Le taux normal d'aldostérone dans le sang est environ 0,03 microgrammes % et le taux urinaire serait inférieur à 10 microgrammes par 24 h., le chiffre variant selon les méthodes. Notons, enfin, l'observation de Beaulieu et ses collaborateurs selon laquelle chez les malades cirrhotiques avec ascite, l'administration de cortisone a été suivie d'une chute du taux de l'aldostérone urinaire, préalablement élevé (16). Plusieurs produits antagonistes de l'aldostérone ont été trouvés, signalons la spirolactone qui a une application pratique et qui d'après Liddle et ses collaborateurs provoquerait une diurèse sodique à une dose de 1,2 grammes par jour. Il semble que l'activité de la spirolactone soit conditionnée par la présence en excès de DOC dans le milieu intérieur et, selon certains auteurs, ce produit agirait sur l'excrétion de protons H + au niveau du tube rénal (17).

Les glucocorticoïdes : En 1936 et 1937, Mason, Myers et Kendall (18) et de Fremery et al (19) isolèrent la corticostérone (composé B) et la déhydrocorticostérone à partir d'extraits cortico-surrénaliens. Ils ont montré que ces substances étaient douées d'une activité biologique importante chez les animaux surrénalectomisés.

En mars 1936 Kendall, Mason, Myers et Allers isolèrent la 17 hydroxy 11 déhydrocorticostérone (le composé E) ou cortisone à partir d'extraits de cortico-surrénales de bœuf.

Un peu plus tard Steiger et Reichstein ont préparé par synthèse la DOCA à partir du stigmastérol (20). Puis Reichstein et Von Euw (21) ont réussi à isoler la DOC à partir d'un extrait cortico-surrénalien. En 1938 Steiger et Reichstein (22) ont établi la formule chimique de la cortisone comme étant la 4 pregnene 17 β 21 diol, 3, 11, 20 trione. En 1940 la 17 α hydroxy progestérone (23, 24) ainsi que la 17 hydroxy - 11 - desoxy corticostérone ou composé S ont été isolés de la cortico-surrénale. C'est en 1950 que l'hydrocortisone, ou composé F, ou cortisol, fut obtenu à partir de la conversion du composé S par des systèmes biologiques (perfusion de la glande (25) et incubation d'homogénats (26). De nombreuses expériences utilisant la perfusion de précurseurs à travers la glande ont

démontré que la cortico-surrénale était capable d'introduire des radicaux hydroxyles en position 11, 17, 21 sur la molécule de progestérone. Signalons que des enzymes à activité hydroxylasique ont été trouvées dans certains champignons (mucorales) et certaines bactéries. Ainsi la conversion du composé S en composé F a pu être réalisée par le *streptomyces fradiae*.

Quels sont les principaux glucocorticoïdes sécrétés par la glande à l'état physiologique ? Quels sont les mécanismes du contrôle hypophysaire de la sécrétion des glucocorticoïdes ?

Bush et Sandberg (27) et Peterson (28) ont montré que les principaux glucocorticoïdes se trouvant dans le sang et doués d'une activité biologique importante sont le *cortisol* et la corticostérone. D'après des travaux récents faits à Utah il semble que c'est sous la forme de cortisol que l'hormone glucocorticoïde est active. En effet l'introduction d'un radical en position 1 dans la molécule de la cortisone qui bloquerait la réduction de la fonction cétone en 11 supprime son activité biologique.

De nombreuses méthodes ont été utilisées pour évaluer la quantité de cortisone sécrétée quotidiennement par la glande. Les taux sont de 21 mg environ (29), certains auteurs ont trouvé des fluctuations chez des sujets normaux comprises entre 17 et 29 mg (30). Ces travaux présentent un double intérêt théorique et pratique. Ils ont, en effet, permis une bonne estimation des doses de cortisone nécessaires à administrer aux sujets surrénalectomisés et aux addisoniens.

Notons que l'on trouve dans le sang à la fois les glucocorticoïdes sécrétés par la glande et leurs métabolites; ces hormones se trouvent partiellement à l'état libre et aussi sous forme conjuguée (31). Il semble qu'à l'état normal le taux sanguin de 17 hydroxycorticoïdes libres soit de 12,5 microgrammes % environ et le taux des 17 hydroxycorticoïdes conjugués de 10,5 microgrammes % après hydrolyse par la β glucoronidase (32). Signalons que le taux sanguin des 17 hydroxycorticoïdes libres possède une signification physiologique très limitée. Il n'est pas possible d'établir une corrélation précise entre ce taux et l'activité glucocorticoïde étant donné qu'une portion variable du cortisol se trouve liée aux protéines sériques (transcortine) formant un complexe biologiquement inactif. Ainsi on a observé que des sujets traités par les œstrogènes avaient des taux sériques de 17 hydroxycorticoïdes libres très élevés (40 microgrammes %) sans présenter aucun signe d'hypercorticisme.

De nombreuses expériences ont montré que le foie joue un rôle capital dans le métabolisme des glucocorticoïdes. Ainsi en cas d'urémie la disparition du cortisol perfusé est très retardée (33) et, la conjugaison des 17 hydroxycorticoïdes est altérée dans les affections hépatiques. L'augmentation de la durée de vie moyenne du cortisol a été observée en dehors des cas d'insuffisance hépatique, dans des cas de myxoedème. Il semble que la baisse des 17 hydroxycorticoïdes libres et l'élévation simultanée des 17 hydroxycorticoïdes conjugués sont accélérés en cas d'hyperthyroïdisme et ralenties dans l'hypothyroïdisme (34).

La sécrétion des glucocorticoïdes est contrôlée par un processus de « feed-back » : l'ACTH stimule la sécrétion des glucocorticoïdes et les

glucocorticoïdes sécrétés par la surrénale règlent la sécrétion hypophysaire d'ACTH (voir Tableau I de la biosynthèse des hormones de la C-S). Certains auteurs pensent que les glucocorticoïdes exercent une double action : un effet indirect par l'intermédiaire de la sécrétion hypophysaire d'ACTH, un effet direct au niveau de la cortico-surrénale inhibant directement la biosynthèse des stéroïdes. Les taux des 17 hydroxy-corticoïdes dans le plasma baissent considérablement après hypophysectomie d'après Eik - Ness et al (35). La quantité d'hydrocortisone isolée de la perfusion in situ des surrénales chez des chiens hypophysectomisés est très réduite; après l'addition d'ACTH au liquide de perfusion, la quantité de cortisol est quadruplée (36). Le mécanisme d'action de l'ACTH in vitro a été étudié par de nombreux auteurs, en particulier par F. Péron et Haynes. Il semble que l'effet de l'ACTH est influencé par la présence d'un système générateur de TPNH.

Enfin, signalons que sur le plan pratique et à la lumière de ces données il est actuellement possible d'explorer la « réserve hypophysaire d'ACTH » (37). Ainsi l'administration de SU 4885 (1, 2 bis - 3 pyridyle - 2 méthyle - 1 propanone) qui inhibe d'une façon spécifique la 11 β hydroxylase aboutit à une baisse considérable des taux de cortisol et de cortistérone. Cet effondrement des glucocorticoïdes biologiquement actifs va déterminer par le processus de « feed-back » une augmentation de la sécrétion d'ACTH. Celle-ci peut être évaluée par l'élévation des taux de desoxycorticostérone et de composé S. (voir tableau I).

II. **LES ANDROGENES :**

Depuis 1941-43 la présence d'androgènes dans la cortico-surrénale avait été notée par Reichstein (38). Jusqu'à présent neuf stéroïdes en C 19 ont été isolés de la glande; les plus importants sont : la déhydroepiandrostérone (DHEA), la 4 - androstène 3,17 dione, et la 11 β hydroxy 4 androstène 3,17 dione. Ces trois stéroïdes sont sécrétés à l'état physiologique et représentent les androgènes actifs de la cortico-surrénale. Nous avons indiqué au tableau I les étapes principales de la biosynthèse des androgènes cortico-surrénaliens.

La DHEA paraît être sécrétée uniquement par la cortico-surrénale. Elle a été isolée à partir de l'incubation de la cortico-surrénale avec l'acide acétique marqué (39) et d'une tumeur cortico-surrénalienne (40). E.E. Beaulieu a isolé l'ester sulfate de DHEA à l'exclusion du stéroïde libre dans une tumeur cortico-surrénalienne et dans le plasma du sang veineux (6). La 4 androstène - 3,17 dione, la 11 β hydroxy - 4 androstène 3,17 dione et l'adrénostérone ont été isolés de la cortico-surrénale. Il semble que la 11 β hydroxylation est caractéristique de la cortico-surrénale, cependant Savard et al (41) ont isolé la 11 β hydroxytestostérone et la 11 β hydroxy - 4 androstène 3,17 dione à partir de l'incubation d'une tumeur testiculaire avec la testostérone C 14. La testostérone se trouve probablement en très faibles concentrations dans la glande à l'état physiologique, elle a été isolée d'une tumeur maligne cortico-surrénalienne (42). La 19 hydroxy 4 - androstène - 3,17 dione a été isolée de la cortico-surrénale et représente une étape intermédiaire dans la conversion des stéroïdes en C 19, en phénolstéroïdes.

Le rôle de l'ACTH dans le contrôle de la sécrétion d'androgènes par la cortico-surrénale est bien établi, mais, l'hypothèse d'Albright selon laquelle LH stimule la sécrétion de la réticulée nous paraît contestable. Certains auteurs avaient pensé que l'ACTH augmente uniquement la sécrétion des corticoïdes (en C 21) qui secondairement sous l'action des desmolases périphériques se transforment en androgènes (en C 19). Cependant Bloch et al. ont démontré que l'addition d'ACTH à l'incubation de la cortico-surrénale augmente la production des stéroïdes en C 19 (43).

III. CATABOLISME DES HORMONES CORTICO-SURRENALIENNES. SIGNIFICATION DES 17 CETO-STEROIDES URINAIRES.

Le catabolisme des hormones de la cortico-surrénale a lieu principalement dans le foie mais aussi dans d'autres tissus (44). Il s'effectue selon deux processus biochimiques : 1°) la réduction du noyau A de la molécule et de certains radicaux qui y sont attachés; 2°) réactions d'oxydo-réduction qui aboutissent à la coupure de la chaîne latérale. Nous résumons dans le tableau suivant les principaux métabolites des hormones de la cortico-surrénale :

Stéroïdes sécrétés	*Principaux métabolites urinaires*
Progestérone	Pregnane 3, 20 diol.
17 hydroxy progestérone	Pregnane 3, 20 17 triol. 17 hydroxy pregnanolone
Désoxy corticostérone	Pregnane 3, 20 diol. 3, 21 dihydroxy pregnane 20 one
11 Désoxy corticortisol	3, 17, 21 trihydroxy pregnane 20 one androstérone et étiocholandone
Corticostérone	3, 11, 21 trihydroxy pregnane 20 one 3, 21 dihydroxy pregnane 11, 20 dione
Cortisone = Cortisol	tetrahydrocortisone (THE) et tetrahydrocortisol (THF) 11 hydroxy et 11 céto étiocholandone
DHEA→ 4 androstène 3,17 dione dione = Testostérone	androstérone et étiocholandone
Adrénostérone 11 β hydroxy - 4 - androstène 3,17 dione	11 Ceto androstérone 11 Ceto étiocholandone 11 hydroxy androstérone 11 hydroxy étiocholandone
Œstrone = Œstradiol	Œstriol = 16 Cetœstradiol = 16 16 hydroxy œstrone = 16 Cetœstrone

Le catabolisme de l'aldostérone est peu connu à l'heure actuelle Venning et al (45) ont montré qu'une partie de l'aldostérone (environ 13 %) administrée à un sujet surrénalectomisé est éliminée dans les urines sous une forme conjuguée. Un métabolite urinaire de l'aldostérone à noyau A saturé et possédant un radical hydroxyl en position 18 a été isolé par Ulick et Lieberman (46).

Notons, d'après le tableau ci-dessus, que les 17 Céto-stéroïdes urinaires (17 C-S) formés principalement par la DHEA, l'androstérone, l'étiocholandone, la 11 hydroxy et 11 Céto-androstérone et la 11 hydroxy et 11 Céto-étiocholandone, proviennent du catabolisme des stéroïdes en C 21 et des stéroïdes en C 19. En somme tous les précurseurs endogènes des 17 C-S ne sont pas des hormones androgéniques : aussi la signification du taux total des 17 C-S a-t-elle une valeur très limitée. Remarquons aussi que l'androstérone et l'étiocholandone sont les catabolites à la fois des hormones testiculaires et cortico-surrénaliennes. Le fractionnement des 17 C-S est indispensable pour connaître leur origine. Il semble que les proportions respectives des métabolites en 5 α (androstane) et 5 β (étiocholandone) dépendent de la nature des précurseurs endogènes. Voici les données formulées par Dorfman et qui nous paraissent essentielles pour une bonne compréhension des résultats de dosage des 17 C-S urinaires. (47, 48).

Précurseurs endogènes	*Proportions relatives des métabolites urinaires*
C 1902 (Testostérone, 4 androstène, 3,17 dione, DHEA)	Androstérone + Etiocholanolone 1 : 1
C 2103 (17 hydroxy progestérone ..	Androstérone + Etiocholanolone
C 2104 (composé S)	1 : 10
C 1903 (11 hydroxy 4 androstène 3,17 dione et adrénostérone)	11 hydroxy 11 Céto-androstérone + 11 hydroxy 11 Céto-étiocholanolone 4 : 1
C 2105 (Cortisone et Cortisol)	
C 2104 (21 Desoxy cortisone et 21 Desoxy cortisol)	11 hydroxy-androstérone 11 Céto-androstérone + 11 hydroxy-étiocholanolone 11 Céto-étiocholanolone 1 : 10

Ainsi dans l'élévation des taux des 17 C-S totaux une augmentation des proportions de l'étiocholanolone est en faveur d'une origine surrénalienne. E.E. Beaulieu et al (49, 50, 51) séparent les 17 C-S en trois fractions : la fraction A comprend l'androstérone et l'étiocholanolone, la fraction B est la déhydro-épiandrostérone (DHEA) et la fraction C comprend les 11 hydroxy et les 11 Céto-androstérone et étiocholanolone. En cas d'élévation des 17 C-S si les fractions A et B ou les fractions A et C ou toutes les fractions sont augmentées, l'origine surrénalienne

est suggérée. Si la fraction B ou les fractions B et C sont augmentées l'origine est strictement surrénalienne. Dans les cas où seule la fraction A est augmentée l'origine des précurseurs est difficile à établir et dans ce cas l'épreuve de stimulation à l'ACTH permet souvent davantage de précision.

IV. ŒSTROGENES SURRENALIENS.

Dans la cortico-surrénale comme dans les gonades, le placenta et même le foie, ce sont les androgènes qui servent de précurseurs aux œstrogènes. La 19 hydroxy - 4 androstène - 3,17 dione qui a été isolée de la glande représente un métabolite intermédiaire dans cette conversion des stéroïdes en C 19, en phénolstéroïdes en C 18. (Voir tableau I de la biosynthèse des hormones de la cortico-surrénale). La biosynthèse d'œstrogènes par le tissu cortico-surrénalien a été démontrée par des expériences in vitro. Meyer (52) isola l'œstrone à partir de l'incubation d'homogénats cortico-surrénaliens avec la 4 - androstène - 3,17 dione C 14. Plus récemment Bagget et al. (53) ont démontré la conversion par une tumeur cortico-surrénalienne de la testostérone - 3 C 14 en œstrone et œstradiol - 17 β. Signalons que deux hormones œstrogéniques paraissent être spécifiques de la cortico-surrénale : la 18 hydroxy œstrone a été isolée des urines et l'équilénine a été isolée d'un carcinome féminisant de la cortico-surrénale (54). En effet la première doit provenir du tissu surrénalien car seule la glomérulée possède une enzyme ayant une activité hydroxylasique en position 18; l'équilénine avait été uniquement isolée, auparavant, des urines de jument gravide, la présence de cette hormone à noyau B insaturé implique semble-t-il une autre voie dans la biosynthèse des œstrogènes (55). Trois catégories d'arguments servent à confirmer l'importance des œstrogènes surrénaliens : la persistance de phénolstéroïdes urinaires après ovariectomie, l'augmentation des taux d'œstrogènes urinaires dans certains cas d'hypercorticisme et les variations de taux urinaires de phénolstéroïdes à la suite des épreuves de stimulation par l'ACTH et de freinage par les glucocorticoïdes. De nombreux auteurs (56, 57) avaient noté dans des cas de carcinome du sein, le fait que les malades continuent à excréter une quantité appréciable de phénolstéroïdes après ovariectomie. West, Damast et Pearson (58) ont démontré dans les urines de malades castrées, la présence d'œstrone et d'œstriol, par la distribution à contre courant et la chromatographie sur papier; et l'augmentation du taux de ces œstrogènes urinaires par l'administration d'ACTH.

Le syndrome de Cushing est quelquefois accompagné de taux élevés de phénolstéroïdes urinaires. Frank (59, 60) utilisant une méthode de dosage biologique observe des taux œstrogéniques normaux dans 15 cas de syndrome de Cushing causé par une hyperplasie ou un adénome cortico-surrénalien, et des taux œstrogéniques considérables dans les cas de carcinome. Il conclua que l'élévation de l'activité œstrogénique des extraits urinaires dans le syndrome de Cushing est en faveur d'une

tumeur maligne. Des observations ultérieures ont démontré que l'élévation des taux urinaires d'œstrogènes peut aussi bien s'observer dans les cas d'hyperplasie et d'adénome. Il nous semble que si un taux urinaire considérable de phénolstéroïdes ne permet pas d'affirmer la présence d'une tumeur maligne, il sert cependant à favoriser un tel diagnostic. Mason et Kepler (61) ont isolé l'œstrone sous forme cristalline dans les urines d'une malade présentant le syndrome de Cushing dû à un carcinome cortico-surrénalien; ils n'ont pu détecter dans ce cas ni l'œstradiol ni l'œstriol. Plus récemment (62) un carcinome cortico-surrénalien avec syndrome de Cushing a été observé chez une malade après la ménopause, les taux urinaires d'œstrone et d'œstriol étaient très élevés dans ce cas et l'épreuve de stimulation à l'ACTH était suivie d'une augmentation considérable de ces taux (le taux d'œstrone était environ multiplié par douze et le taux d'œstriol quintupla).

Les syndromes de virilisme dûs à une hyperplasie ou à une tumeur cortico-surrénalienne sont souvent accompagnés d'une élévation des phénolstéroïdes, cependant dans ces cas les taux élevés d'androgènes masquent l'augmentation des œstrogènes. Dans un cas d'adénome virilisant de la cortico-surrénale Keller et al (63) ont observé des taux de 17 Céto-stéroïdes de l'ordre de 140 mg/24 h. avec une prépondérance marquée de la DHEA; les taux des phénolstéroïdes urinaires étaient aussi augmentés. L'épreuve de stimulation à l'ACTH a été suivie dans ce cas par une augmentation des taux des 17 hydroxy-corticostéroïdes et des phénolstéroïdes urinaires sans aucune modification des taux de 17 C-S. Ces auteurs ont isolé de la tumeur des corticoïdes, des androgènes, de l'œstrone et de l'œstradiol. Smith et al (64) ont observé dans un cas d'adénome de la cortico-surrénale chez une malade présentant une aménorrhée datant de 5 mois, des taux urinaires de 17 C-S de l'ordre de 200 mg/24 h. et des taux normaux d'œstrone, d'œstradiol et d'œstriol (dosés par la méthode de Brown). Cependant l'activité biologique des œstrogènes urinaires en présence de la tumeur primitive était comprise entre 330 et 390 unités rat/24 h., après l'ablation de l'adénome l'activité œstrogénique tomba à 96 U.R./24 h.

Decourt et Jayle ont observé très récemment un cas de tumeur virilisante où les taux de phénolstéroïdes urinaires étaient très élevés. Diczfalusy et Luft ont séparé et identifié les œstrogènes urinaires par la méthode de distribution à contre courant chez un malade avec une tumeur virilisante de la cortico-surrénale et ils ont trouvé des taux très élevés d'œstrone, d'œstradiol et d'œstriol.

Enfin, signalons que la production d'œstrogènes par les tumeurs féminisantes de la cortico-surrénale est souvent suffisante pour produire une gynécomastie, une atrophie testiculaire, une perte de la libido et parfois l'impuissance. L'ablation de ces tumeurs est suivie par la régression de tous ces symptômes. (91, 94).

V. PHENOLSTEROIDES URINAIRES.

Leurs taux normaux par les Méthodes de Dosage de Engel et de Brown :

L'œstrone et l'œstradiol isolés à partir du tissu cortico-surrénalien peuvent avoir une série de métabolites urinaires dont les plus importants sont : la 18 hydroxy-œstrone, la 16 hydroxy-œstrone, la 16 Céto-œstrone, la 2 methoxy-œstrone, l'œstriol, la 16 épiœstriol et la 16 Cétœstradiol.

Chang et Dao ont isolé des phénostéroïdes urinaires oxygénés en C 11 et ont attribué à ces œstrogènes une origine surrénalienne.

Le taux normal de phénolstéroïdes totaux par la méthode que nous avons employée dans cette étude varie entre 30 et 60 microgrammes par 24 h. selon la période du cycle où le dosage est effectué. Un taux aussi élevé que 85 microgrammes peut correspondre au pic d'ovulation mais des valeurs supérieures à ce taux sont pathologiques. Le taux normal d'œstrogènes urinaires par la méthode de Brown varie entre 5 et 45 microgrammes. Brown a publié les taux moyens aux différentes périodes du cycle menstruel ainsi que les taux correspondants d'œstrone (E 1) d'œstradiol (E 2) et d'œstriol (E 3). Ainsi au début du cycle le taux urinaire moyen des phénolstéroïdes est de l'ordre de 13 microgrammes par 24 h. (E 1 = 4 à 7 mcgs; E 2 = 0-3 mcgs; E 3 = 0 à 15 mcgs); au pic d'ovulation correspond un taux moyen de 56 mcgs/24 h.; dans la phase lutéale le taux moyen des phénolstéroïdes urinaires est de l'ordre de 43 mcgs/24 h. (E 1 = 10 à 23 mcgs; E 2 = 4 à 10 mcgs; E 3 = 8 à 72 mcgs).

B. DONNEES ACTUELLES HISTOPHYSIOLOGIQUES ET ANATOMO-CLINIQUES DE LA CORTICO-SURRENALE

a) Données embryologiques : controle endocrinien de l'histogenèse de la cortico-surrénale.

La cortico-surrénale est d'origine mésodermique, elle dérive de la portion ventrale de l'épithélium cœlomique. Chez un embryon de 5-6 mm au niveau du tiers supérieur du mésonéphros, le mésothélium envoie des proliférations bilatérales dans le mésenchyme. Ces proliférations perdent leurs connections avec le mésothélium et s'unissent en masses paraaortiques. Quand l'embryon atteint 18 mm, la médullo-surrénale commence à se former à partir de l'ectoderme qui va donner, d'une part, les sympathoblastes (origine des cellules des ganglions sympathiques) d'autre part, les phéochromoblastes (origine des cellules chromafines). Lorsque l'embryon a une taille de 20 mm environ, il y a une migration de ces formations qui vont pénétrer dans les ébauches paraaortiques de la cortico-surrénale. Durant le troisième et le quatrième mois de la vie fœtale, les surrénales atteignent leurs dimensions maxima et sont plus volumineuses que les reins, mais au sixième mois, elles ne représentent plus que la moitié des ébauches rénales, à la naissance le rapport est d'un tiers, pour devenir environ un trentième chez l'adulte.

Une section du cortex surrénal de l'adulte présente, de dehors en dedans, trois zones : la glomérulée, la fasciculée et la réticulée. Chez le nouveau-né la zone réticulée est absente, elle est remplacée par la zone fœtale ou zone X qui forme la majeure partie de la glande (3/4 environ). En dehors de cette zone fœtale, se trouvent deux zones élémentaires qui ressemblent à la fasciculée et à la glomérulée de l'adulte. Tandis que la zone fœtale commence à se développer chez l'embryon de 8 mm (3 semaines), la glomérulée et la fasciculée apparaissent chez l'embryon de 12-14 mm (6 semaines). C'est aux dépens de la dégénérescence de la zone fœtale que se fait l'atrophie de la cortico-surrénale. D'après Blackman (65), les cellules de la zone fœtale qui échappent au processus dégénératif vont former la zone réticulée dont l'apparition se situe entre l'âge de 3 et 4 mois. Les travaux récents de Crowder (66) sur l'embryologie de la cortico-surrénale ont abouti aux conclusions suivantes : a) il existe trois sortes de cellules dans la cortico-surrénale : l'une dérive de la capsule de Bowman du mésonéphros, les deux autres de l'épithélium cœlomique; b) les cellules de la cortico-surrénale du fœtus et de l'adulte sont du même type, seules diffèrent la proportion respective des différentes catégories de cellules et leur disposition; c) chez le fœtus aussi bien que chez l'adulte les cellules de la cortico-surrénale sont renouvelées à partir de la glomérulée avec migration centrifuge.

Le développement de la cortico-surrénale paraît être inhibé chaque fois qu'il y a une anomalie intracranienne affectant l'hypophyse du fœtus ou son hypothalamus. Ainsi des surrénales atrophiques ont été observées dans des cas d'anencéphalie, d'hydrocéphalie et de méningocèle. S'agit-il d'une substance élaborée par l'axe hypothalamo-hypophysaire du fœtus qui serait responsable du développement de ses surrénales ? De récentes observations (67) suggèrent que l'axe hypothalamo-hypophysaire est inopérant avant la vingtième semaine de la gestation et attribuent un rôle trophique aux gonadotrophines chorioniques. En effet dans les premiers mois de la gestation pendant que le trophoblaste élabore d'énormes quantités de gonadotrophine les surrénales des monstres anencéphales sont de dimensions normales. Au moment de l'effondrement du taux des gonadotrophines, la regression rapide des surrénales de ces monstres commence. Le fait que cette regression de la zone fœtale ou zone X n'est pas observée chez les fœtus normaux permet de penser que l'hormone luteinisante hypophysaire (LH) entre en jeu. Deux faits peuvent être cités à l'appui de cette hypothèse : d'une part la présence des œstrogènes est essentielle à la sécrétion de LH par l'hypophyse, d'autre part, il y a une augmentation considérable des œstrogènes maternels durant la deuxième partie de la grossesse. L'élévation du taux d'œstrogènes durant la deuxième partie de la grossesse favorise alors l'entrée en jeu du LH hypophysaire et l'effondrement du taux des phénolstéroïdes en fin de grossesse aboutit à la suppression de la sécrétion de LH par l'hypophyse. D'après cette hypothèse, l'effondrement de LH en fin de grossesse pourrait expliquer la nécrose importante et l'hémorragie qui apparaissent dans la zone fœtale (ou zone X) quelques jours avant ou après la naissance. Cette dégénérescence progresse très rapidement au cours de la deuxième ou troisième semaine après la naissance, simultanément a lieu la prolifération de la zone fasciculée. A l'âge de trois mois et demi la zone réticulée se forme à son tour. Tandis que durant la vie fœtale, les gonadotrophines et la LH placent sous leur dépendance la cortico-surrénale formée dans sa quasi-totalité de la zone fœtale, la prolifération dans les premiers mois des zones fasciculée et réticulée place la glande sous le contrôle de l'ACTH. La différence d'influences endocriniennes présumées dans le contrôle de la cortico-surrénale fœtale et post natale pourrait peut être expliquer les divergences anatomo-cliniques observées dans le syndrome de virilisme selon son caractère congénital ou acquis.

b) Aspects cytologiques et cytochimiques de la sécrétion cortico-surrénalienne.

Les travaux récents effectués avec le microscope électronique semblent accorder un rôle capital aux mitochondries. Celles-ci contiennent une substance qui se colore par l'acide osmique. Après une hypophysectomie il y a une réduction du nombre des mitochondries et de leur affinité à l'acide osmique (68). Ashworth et ses collaborateurs (69) pensent que la biosynthèse hormonale se fait surtout dans les zones profondes de la fasciculée et de la réticulée car ce sont les zones les plus riches en mitochondries. L'importance fonctionnelle de la mitochondrie avait été suggérée par des études biochimiques faites à Wor-

cester Foundation (70, 71) et qui démontraient la présence de systèmes enzymatiques dans la mitochondrie. Les variations de l'appareil de Golgi peuvent être interprétées comme un indice de l'activité sécrétrice : une atrophie relative correspondrait à un état de repos, l'hypertrophie après administration d'ACTH serait le témoin d'une biosynthèse hormonale accrue.

Certains auteurs ont tenté de détecter histochimiquement la présence des stéroïdes dans les inclusions cytoplasmiques. Ainsi la phénylhydrazine, le réactif de Schiff, caractériseraient la fonction cétonique ou un carbonyl. La réaction de Schultz a été employée pour détecter le cholestérol. Dans l'ensemble ces réactions ont une valeur limitée comme critères de l'activité sécrétrice de la cortico-surrénale, car leur spécificité est contestable. Certains travaux (72) suggèrent en effet que les fonctions carbonyles détectées dans les inclusions lipidiques sur les coupes histologiques fixées ne sont pas un signe de la présence de stéroïdes mais en réalité appartiennent à des aldéhydes produits d'oxydation d'acide gras insaturés. D'autres techniques histochimiques détectant l'acide ascorbique et la phosphatase alcaline ont été utilisées dans l'étude de la cortico-surrénale. Le nitrate d'argent révèle la présence d'acide ascorbique qui est irrégulièrement distribué et mieux identifié sur des coupes épaisses. La distribution de l'acide ascorbique manifeste des fluctuations importantes après l'administration d'ACTH. Quand à la phosphatase alcaline sa concentration est très élevée dans la zone réticulée, modérée dans la zone fasciculée et presque absente dans la zone glomérulée. La succino-déhydrogenase et la cytochrome oxydase n'ont été observées qu'en quantités minimes dans la cortico-surrénale.

Symington et ses collaborateurs (73, 74) ont trouvé qu'à l'état de repos la présence du cholestérol ne pouvait pas être démontrée dans la réticulée tandis que des quantités importantes d'acide ribonucleique, de phosphatases acides et alcalines et de déhydrogénase y sont localisées histochimiquement. Ces enzymes ainsi que l'acide ribonucléique sont absents de la zone fasciculée et n'apparaissent dans cette zone que sous l'effet du « stress » ou de l'ACTH. De ces constatations les auteurs ont tiré la conclusion suivante : les glucocorticoïdes ainsi que les hormones sexuelles cortico-surrénaliennes sont élaborées au niveau de la zone réticulée. La zone fasciculée servirait de lieu de stockage aux précurseurs du cholestérol.

c) Données anatomo-cliniques.

Blackmann (65) a suggéré que la zone réticulée est à l'origine des androgènes surrénaliens. A l'appui de sa thèse il a présenté neuf cas de virilisme dans lesquels la zone réticulée présentait une hypertrophie et une pigmentation supérieure à la normale. Melicow et Cahill (75) ont, de même, trouvé une prépondérance de cellules granulaires ressemblant aux cellules de la réticulée dans sept cas de virilisme dus à une hyperplasie ou à une tumeur cortico-surrénalienne. Landing (76) observa une hypertrophie de la réticulée dans trois cas de virilisme ainsi que chez trois malades mâles atteints du syndrome de Cushing. Selon cet auteur,

la lenteur de la croissance de la zone réticulée chez l'enfant pourrait être en relation avec les faibles quantités d'androgènes élaborées à cet âge.

Cependant, inversement, Lewis, Klein et Wilkins (77) ont rapporté un cas de pseudo-hermaphrodisme avec déperdition sodique dans lequel l'hyperplasie cortico-surrénalienne congénitale était composée de cellules ressemblant aux cellules de la fasciculée. Aucune cellule pigmentée caractéristique de la zone réticulée n'a été observée dans ce cas. De même, dans le cas récemment rapporté par Beaulieu et ses collaborateurs (78) d'une malade âgée de 28 ans atteinte d'une tumeur surrénalienne virilisante, la structure générale de la tumeur qui était encapsulée et d'apparence bénigne « rappelle celle de la fasciculée ». Selon Prunty, le virilisme chez l'enfant serait associé à une image histologique où les colonnes cellulaires de la cortico-surrénale ressemblent beaucoup plus à la couche fasciculée qu'à la zone réticulée (76). Soffer et Dorfman (79) pensent que l'on devrait considérer la possibilité d'attribuer une pathogénie différente à ce syndrome de virilisme selon qu'il est congénital ou acquis. Dans cette perspective, on pourrait expliquer certaines discordances des renseignements anotomo-pathologiques chez l'enfant et l'adulte.

d) Discussion.

Les déductions de Crowder (66) sur l'embryologie de la cortico-surrénale nous paraissent vraisemblables car de nombreux auteurs (80, 81, 82) ont démontré que la biosynthèse des stéroïdes dans la surrénale fœtale est identique à celle observée dans la glande adulte. Les renseignements fournis par les études histochimiques ne doivent être utilisés qu'avec beaucoup de réserves, cependant, il nous semble que l'importance attribuée au rôle de la mitochondrie dans l'activité sécrétoire de la glande est bien fondée (69, 70, 71). La théorie classique localisant la synthèse des minéralo-corticoïdes dans la glomérulée, des gluco-corticoïdes dans la fasciculée et des hormones sexuelles dans la réticulée, nous paraît contestable à l'heure actuelle et mérite d'être révisée. En effet si les travaux de Giroud et ses collaborateurs (9) attribuent à la glomérulée le rôle principal dans la sécrétion de l'aldostérone, les données anatomo-cliniques montrent que cette classification histo-physiologique est très complexe. De plus, les travaux récents de Symington (73, 74) suggèrent la possibilité d'une conception nouvelle du rôle de chaque zone dans l'activité sécrétoire de la glande.

Le contrôle hypophysaire de la fasciculée et de la réticulée est bien établi mais un tel contrôle sur la glomérulée paraît, pour certains, contestable. Il nous semble probable que l'hypophyse influence l'activité de cette zone mais il est incontestable que d'autres facteurs contrôlent le fonctionnement de la glomérulée.

En fait, l'étude biochimique, comme nous le montrons plus haut, est à l'heure actuelle, un complément indispensable pour bien comprendre la physiologie et la pathologie cortico-surrénalienne.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Première observation :

Madame E.J., 34 ans a été envoyée au Peter Bent Brigham Hospital (P.B.B.H.) en août 1959 pour aménorrhée et hirsutisme.

Le début de la maladie remonte à deux ans. Jusqu'alors bien portante et réglée d'une façon très régulière, elle présenta à ce moment une aménorrhée. Six mois plus tard elle remarqua une hypertrichose, une modification du timbre de sa voix qui est devenue plus grave et une légère atrophie de ses seins. Elle nota aussi une asthénie modérée et une perte de libido.

A l'examen, la malade avait un facies rouge, un aspect pléthorique et une silhouette androide. L'hirsutisme était essentiellement facial ayant les caractères d'une véritable barbe comme le montre la photo n° 1. La ligne des cheveux dessinait un retrait sur les tempes et des golfes frontaux. La pilosité était excessive sur les membres, les poils pubiens avaient une disposition masculine et le clitoris était hypertrophié. Une acné sévère était notée sur le dos, la malade avait une tension artérielle de 16-11 mais son poids était resté stationnaire. Le dosage des stéroïdes urinaires montra des taux de l'ordre de 100 mg/24 h. pour les 17 céto-stéroïdes (17 C-S) et de 2 mg/24 h. pour les 17 hydroxy-corticoïdes (17 OH), le dosage des œstrogènes urinaires montra un taux de 600

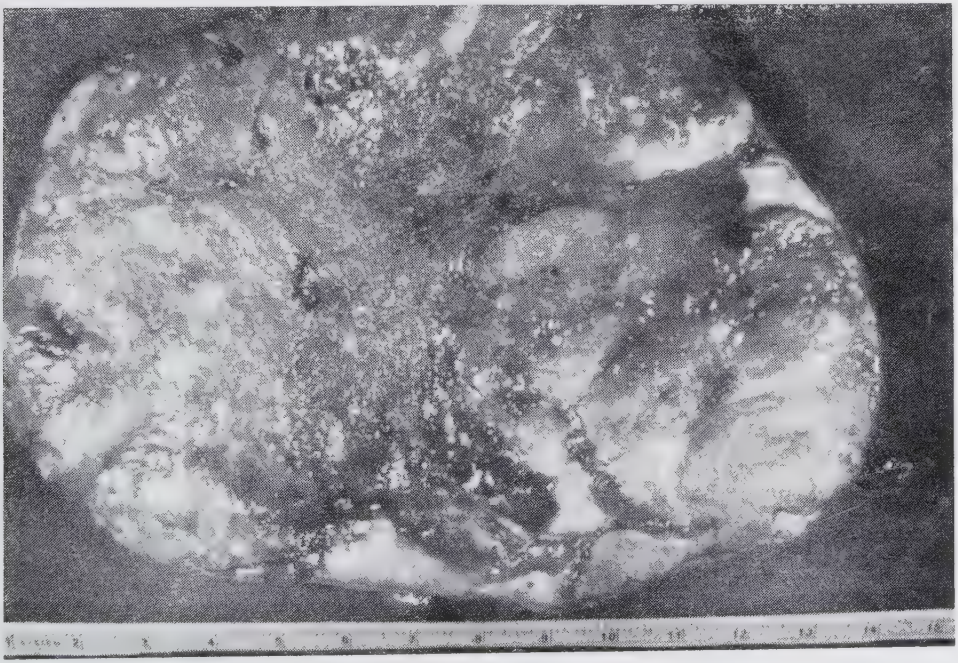

Photo 2.

microgrammes/24 h. par la méthode de Engel et un taux de l'ordre de 300 mcg/24 h. par la méthode de Brown. Le fractionnement des stéroïdes urinaires révéla une prépondérance très marquée de la déhydroepiandrostérone et de l'œstriol. Le taux des phénolstéroïdes urinaires était augmenté après l'administration d'ACTH et diminué par la dexaméthasone. Le taux de F.S.H. dans l'urine était inférieur à 10 U.S. Une masse volumineuse sus rénale gauche était détectée par l'urographie.

Photo 1.

Une surrénalectomie gauche fut pratiquée et l'examen histologique démontra un carcinome cortico-surrénal (photo N° 2). Après l'intervention on a noté une régression assez rapide et totale de tous les symptômes (photo N° 3). Le dosage des stéroïdes urinaires dans les jours qui ont suivi l'opération montra des taux en moyenne de 5 mg de 17 C-S et de 3 mg de 17 OH; les taux d'œstrogènes étaient normaux. Malgré une stimulation par l'ACTH pendant 6 jours, les taux des stéroïdes urinaires sont restés bas, ce qui suggéra une atrophie importante de la cortico-surrénale droite.

Six mois plus tard, en février 1960, la malade est entrée au P.B.B.H. Les taux des stéroïdes urinaires étaient élevés (17 C-S de l'ordre de 30 mg et œstrogènes 130 mcg) suggérant une récidive. L'épreuve de stimulation à l'ACTH faite à ce moment n'était suivie d'aucune augmentation des stéroïdes urinaires. Une surrénalectomie droite fut pratiquée mais se révéla sans effets sur l'élévation des stéroïdes urinaires. La malade a été suivie en avril et en mai 1960, elle ne présentait aucun signe

Photo 3.

clinique malgré l'élévation progressive et continue de ses stéroïdes urinaires. Au mois de mai, la malade a eu ses règles comme d'habitude, ainsi que la tension prémenstruelle dont elle était coutumière, le taux de ses 17 C-S était à ce moment de l'ordre de 100 mg/24 h. En juin 1960, la malade expira subitement, d'importantes métastases hépatiques étaient découvertes à l'autopsie. La survie dans ce cas, estimée de la date d'ablation de la tumeur primitive, est de 11 mois seulement (elle est de 3 ans de la date d'apparition des premiers symptômes cliniques).

Deuxième observation :

Mlle L.M., 36 ans est entrée pour la vingt-cinquième fois au P.B.B.H. en octobre 1961. C'est sa huitième année de survie après une surrénalectomie gauche pratiquée en 1953 pour un carcinome cortico-surrénal. Elle est entrée à l'hôpital pour le contrôle des résultats d'un traitement par l'otho-para dichloral-diphenyl-dichlorethane (O-p-DDD) qu'elle suivait depuis 5 mois pour des métastases pulmonaires.

En 1943 la malade avait 18 ans, jusqu'alors elle ne présentait aucun symptôme, à ce moment elle présenta une aménorrhée transitoire qui dura deux mois. Depuis cette époque, ses règles faisaient défaut une à deux fois par an. En 1950, à Lahey Clinic on avait noté un taux élevé de ses 17 C-S urinaires.

Photo 4.

C'est en 1953 que la malade est entrée pour la première fois au P.B.B.H. pour aménorrhée datant de 6 mois et un syndrome de virilisme

(photo N° 4). Le dosage des stéroïdes urinaires montra pour les 17 C-S des taux variant entre 26 - 46 mg/24 h. (33 mg étant la moyenne de 20 dosages) et pour les 17 OH des fluctuations entre 9 et 33 mg/24 h. (19 mg étant la moyenne de 9 dosages). Une surrénalectomie gauche fut pratiquée qui démontra un carcinome cortico-surrénal avec un envahissement de la capsule. L'intervention chirurgicale a été suivie d'un effondrement immédiat des taux des stéroïdes urinaires et d'une régression progressive et totale des symptômes.

Entre 1953 et 1957 la malade a été suivie régulièrement au P.B.B.H., les 11 dosages pratiqués pendant cette période de 4 ans ont montré des taux urinaires compris entre 8 et 15 mg pour les 17 C-S et entre 3 et 8 mg pour les 17 OH. La malade ne présentait aucun signe clinique et son état général était satisfaisant.

En 1957 la découverte d'un nodule métastasique pulmonaire de 1,5 cm de diamètre a été suivie par une résection du segment apical du lobe inférieur du poumon gauche où siégeait la lésion. En 1958 la malade avait des métastases abdominales et les taux de ses stéroïdes urinaires étaient élevés : 20 à 53 mg pour les 17 C-S, 1,5 à 4 mg pour les 17 OH (la moyenne pour les 17 C-S étant de 29 mg/24 h. et de 3 mg pour les 17 OH sur 4 dosages). L'ablation du rein gauche et des métastases était suivie d'une amélioration clinique et d'un effondrement des taux des stéroïdes urinaires. En 1959 un traitement radiothérapique fut institué pour une récidive des métastases dans le poumon gauche.

En février 1960 nous avons vu cette malade pour la première fois. Elle est entrée au P.B.B.H. pour une aménorrhée et un hirsutisme modéré. Elle avait une récidive des métastases abdominales dans la région du rein gauche.

Nous avons étudié les phénolstéroïdes urinaires de cette malade en février 1960 au moment de la récidive, et en juin et en septembre 1960 pendant la période de rémission qui avait suivie la résection de la métastase abdominale et le traitement radiothérapique.

Nous avons revu la malade au P.B.B.H. en octobre 1961 elle avait suivi un traitement par le o-p-DDD pendant 5 mois pour une récidive des lésions pulmonaires. Ses métastases avaient régressé, elle ne présentait aucun signe clinique et son état général était satisfaisant.

Troisième observation :

Madame H.P., 33 ans est entrée pour la première fois au P.B.B.H. le 27 avril 1961 pour ménométrorrhagies, obésité et hirsutisme.

Le début clinique remonte à deux ans. Jusqu'alors la malade avait toujours été en excellente santé, à ce moment elle commença à avoir des irrégularités menstruelles : ses règles étaient devenues plus fréquentes, durant 3 jours elles étaient tantôt abondantes, tantôt très réduites, son poids a augmenté d'environ 13 kilogs en un an, la malade a remarqué une hypertrichose faciale modérée, elle devait raser plus

pouvent la pilosité axillaire. Six mois avant son entrée à l'hôpital, elle a noté que sa figure s'est arrondie et s'est couverte de quelques éléments d'acné, elle est devenue très irritable et a perdu sa libido.

Les antécédents personnels et familiaux apportent peu de renseignements. A l'examen : la malade présentait une acné faciale avec pustules, une obésité tronculaire avec des vergetures pourpres sur les flancs. Il n'y avait pas de pilosité sur le thorax et la disposition des poils pubiens était normale, le clitoris n'était pas hypertrophié. Sa T.A. était 20/14, la malade avait un œdème malléolaire modéré et bilatéral. Une douleur d'intensité modérée était provoquée par la palpation de l'hypochondre droit mais aucune masse ne pouvait être décelée à travers la paroi. Une diminution de la force segmentaire était notée à l'examen neurologique.

L'examen biologique montra une hyperglycémie modérée 120 à 140 mg %, un taux de cholestérol élevé à 340 mg % et l'absence de glycosurie. Les radiographies du crâne et du squelette étaient normales ainsi que l'ECG et l'EEG. La pyélographie intra-veineuse a mis en évidence une tumeur surrénale droite. Le dosage des stéroïdes urinaires montra un taux de 17 C-S de l'ordre de 20 mg/24 h. et de 17 OH de l'ordre de 10 mg/24 h. les phénolstéroïdes étaient très élevés. Après administration d'ACTH le premier jour, le taux des 17 C-S est resté stationnaire avec une légère élévation du taux des 17 OH tandis que les taux des phénolstéroïdes étaient triplés. La déxaméthasone administrée à une dose quotidienne de 2 mg, pendant quatre jours puis à une dose de 8 mg pendant 3 jours resta sans effet sur les stéroïdes urinaires. Durant cette période pré-opératoire, la malade a eu un épisode fébrile et une douleur vive à l'hypochondre droit, simultanément les taux de 17 C-S et de 17 OH ont baissé, ce qui fit supposer une nécrose de la tumeur.

Une surrénalectomie droite fut effectuée suivie d'une irradiation de la région surrénalienne et des lymphatiques régionaux par une dose totale de 4.000 r. La surrénale droite avait l'aspect d'une masse sphérique de consistance molle et de dimensions $10 \times 9 \times 8$ cms et pesant 435 gr. L'examen histologique révéla un carcinome cortico-surrénal pauvrement différencié dont le tiers était occupé par des zones de nécrose avec envahissement capsulaire. L'intervention chirurgicale a été suivie d'un effondrement des stéroïdes urinaires, une amélioration clinique et une normalisation quasi-immédiate de la tension artérielle.

L'étude biochimique de ce cas n'est pas encore terminée mais nous avons, cependant, tenu à l'inclure dans ce travail, car comme dans le cas de Madame E.J. le taux des phénolstéroïdes urinaires a augmenté considérablement à l'épreuve de stimulation par l'ACTH.

METHODE DE DOSAGE DES PHENOLSTEROIDES

Dans cette étude nous avons effectué le dosage des phénolstéroïdes urinaires selon la méthode de Engel qui utilise la distribution à contre courant pour le fractionnement de l'identification des œstrogènes. La nature de tous les phénolstéroïdes isolés par la distribution à contre courant (DCC) était ensuite confirmée par chromatographie sur papier.

Quelques dosages seulement ont été effectués selon la méthode de Brown. Nous avons comparé les résultats obtenus par les deux méthodes.

Il n'entre pas dans nos propos de traiter la théorie du contre courant et de discuter la valeur des différentes méthodes de dosage des phénolstéroïdes urinaires. Une révision complète de ce sujet a été faite par Jayle et Baulieu dans un ouvrage récent (83) où les principes ont été exposés et la réalisation pratique des différentes méthodes expliquée. Une étude critique remarquable portant sur la valeur de chacune de ces méthodes occupe une grande place dans cet ouvrage. Nous décrirons dans ce chapître, uniquement, la méthode que nous avons personnellement suivie pour les dosages.

Pour l'hydrolyse des phénolstéroïdes nous avons employé le procédé de Smith et Smith qui comprend une hydrolyse enzymatique par la Betaglucuronidase suivie d'une hydrolyse acide pour les sulfo-conjugués. Pour le dosage des oestrogènes urinaires de Mme H.P. (3^{e} obs.) nous avons essayé l'hydrolyse par le suc digestif d'escargot, préconisée par Jayle et nous avons importé, à cet effet, aux Etats-Unis, les préparations enzymatiques d'Helix Pomatia (H.P.) fabriquées par l'Industrie Biologique Française.

Le suc digestif d'escargot contenant une glucuronidase et une sulfatase est actif sur les stéroïdes sulfo-conjugés, glucuro conjugués et sur les stéroïdes qui sont conjugués à la fois à l'acide sulfurique et à l'acide glucuronique. De plus l'hydrolyse par Helix Pomatia simplifie l'extraction (car dans le procédé de Smith et Smith une extraction est nécessaire après chaque hydrolyse) et libère moins de pigments que l'hydrolyse acide notamment chez les malades après la ménopause. Plusieurs auteurs ont reproché à l'hydrolyse faite par la sulfatase (Patella Vulgata) de produire des émulsions. Nous n'avons pas observé cet inconvénient et notre expérience avec l'Helix Pomatia est très satisfaisante.

Nous employons l'éther pour l'extraction des stéroïdes ainsi libérés. Les extraits éthérés sont combinés et lavés au bicarbonate de soude ; selon la méthode de Engel (84) nous faisons une partition des stéroïdes entre le toluene et la soude normale. Le pH de la solution aqueuse est ensuite porté à 8.6 par addition d'acide sulfurique concentré en présence d'une solution tampon. Les phénolstéroïdes sont extraits de la solution aqueuse par l'éther. A ce stade, nous mesurons le taux des phénolstéroïdes par photo-fluorométrie selon la méthode de Bates et Cohen (85) modifiée ^{e}par Engel (84). Le taux des phénolstéroïdes urinaires est exprimé d'après une courbe établie par la fluorescence d'une solution d'oestrone de concentration connue.

Une purification plus poussée des phénolstéroïdes est nécessaire avant de les fractionner par contre courant. Nous répétons une deuxième fois la partition entre le toluène et la solution normale de soude suivie de neutralisation et réextraction à l'éther. Avec un appareil formé de trente séries de tubes en verre, permettant 29 transferts nous faisons le fractionnement des phénolstéroïdes d'après la méthode développée par Craig (86) et adaptée aux œstrogènes par Engel (84). Les courbes théoriques de distribution sont calculées pour chaque oestrogène selon méthode décrite par Craig et Craig (86). L'homogénéité et l'identification du phénolstéroïde isolé dépend du degré de concordance des courbes théoriques et expérimentales. Il arrive que la séparation des œstrogènes soit insuffisante à la première distribution. Dans ce cas, nous combinons le contenu des tubes qui se trouvent dans la même zone de la courbe qui correspondrait théoriquement à l'œstrogène en question, et nous le redistribuons à contre courant dans un autre système de solvants appropriés. Nous avons indiqué les systèmes de solvants employés dans chaque cas ainsi que le nombre de transferts sur les figures correspondantes.

Chaque produit isolé par la distribution à contre courant a été chromatographié sur papier dans deux systèmes de solvants différents. Pour détecter les phénolstéroïdes sur le chromatogramme nous employons un mélange à quantités égales de 2 solutions à 1 % de chlorure ferrique et de ferricyanure de potassium. Les systèmes de solvants que nous avons employés pour la chromatographie sur papier sont décrits par Axelrod (87), Bush (88) et Porter (89). Ces systèmes sont respectivement le chlorure de méthyle; formamide; toluène : 75 % méthanol toluène : éthyl acétate : 60 % méthanol. Systèmes de Bush modifiés par O.W. Smith ; et Heptane : méthanol.

RESULTATS

Première observation

Les résultats des dosages des 17 C-S et des phénolstéroïdes urinaires totaux en présence de la tumeur primitive et au cours de l'évolution de la maladie sont présentés dans la figure N° 1. Deux constatations

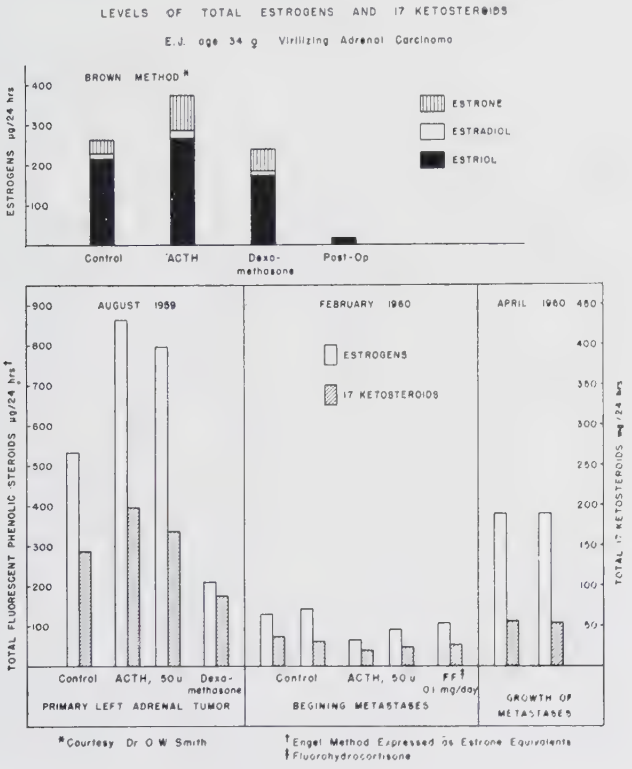

FIGURE 1.

se dégagent de l'examen des résultats : 1) ces dosages montrent, d'une part, en présence de la tumeur primitive (août 1959) une élévation importante des taux des 17 C-S et des phénolstéroïdes, et leur effondrement après surrénalectomie ; d'autre part, pendant la période des métastases, une augmentation progressive et continue à la fois des 17 C-S et des phénolstéroïdes. Ces variations concomitantes des taux de 17 C-S et des phénolstéroïdes plaident en faveur de l'origine surrénalienne de ces œstrogènes. Il n'est pas possible cependant de dire, d'après ces seules données, si la tumeur et les métastases sécrétent ces œstrogènes ou bien leurs précurseurs. 2) En présence de la tumeur primitive, l'épreuve de stimulation à l'ACTH est suivie d'une élévation importante des taux de phénolstéroïdes et ces taux baissent par freinage à la

Déxaméthasone. Ces resultats, observés par deux méthodes différentes (Engel, Brown) permettent de penser que le carcinome surrénalien peut être hormono-dépendant. L'épreuve de stimulation par l'ACTH répétée en cours l'évolution (février 1960) est sans effet sur les taux de stéroïdes urinaires suggérant que les métastases sont devenues autonomes.

Les résultats du fractionnement des phénolstéroïdes par la distribution à contre courant effectué au cours des tests de stimulation et d'inhibition sont présentés dans la figure N° 2 et correspondent respec-

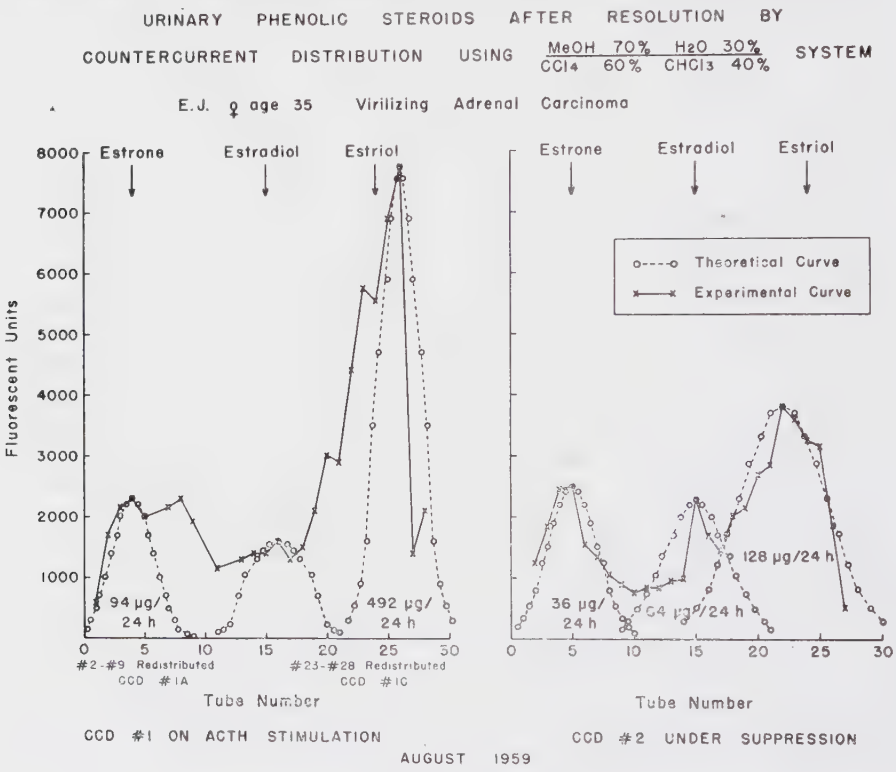

FIGURE 2.

tivement au CCD N° 1 et au CCD N° 2. Il est intéressant de noter que les œstrogènes urinaires au cours de l'épreuve de stimulation par l'ACTH (CCD 1) ressemblent aux œstrogènes urinaires que l'on observe au cours de la grossesse, par la prépondérance très marquée de l'œstriol ; et que, à la suite de l'administration de la déxaméthasone, il se produit une sorte de normalisation de la courbe des œstrogènes urinaires (CCD 2). Etant donné la concordance défectueuse des courbes expérimentales et théoriques dans le CCD 1, témoignant d'une séparation incomplète des différents phénolstéroïdes, nous avons redistribué chacune des zones dans un système de solvants approprié (figure N° 3). Ainsi le contenu des tubes 2 à 9 du CCD N° 1 qui correspondent à la zone de l'œstrone, a été redistribué dans le CCD N° 1 A (figure N° 3). Le pic de fluorescence au tube 16 correspond au coefficient de partition de l'œstrone dans ce

système. L'identification de l'œstrone dans le tube 16 a été confirmée par chromatographie sur papier. La courbe de distribution préliminaire CCD N° 1 (figure 2) ne montre pas de pic de fluorescence pour l'œstradiol. Le dosage des œstrogènes par la méthode de Brown ayant montré la présence d'œstrone, d'œstradiol et d'œstriol au cours de la stimulation par l'ACTH (figure N° 1), nous avons deux fois effectué la redistribution du contenu des tubes 13 à 18 du CCD N° 1 qui correspondent à l'œstradiol. Par les deux redistributions effectuées dans des systèmes de solvants différents nous n'avons point observé un pic de

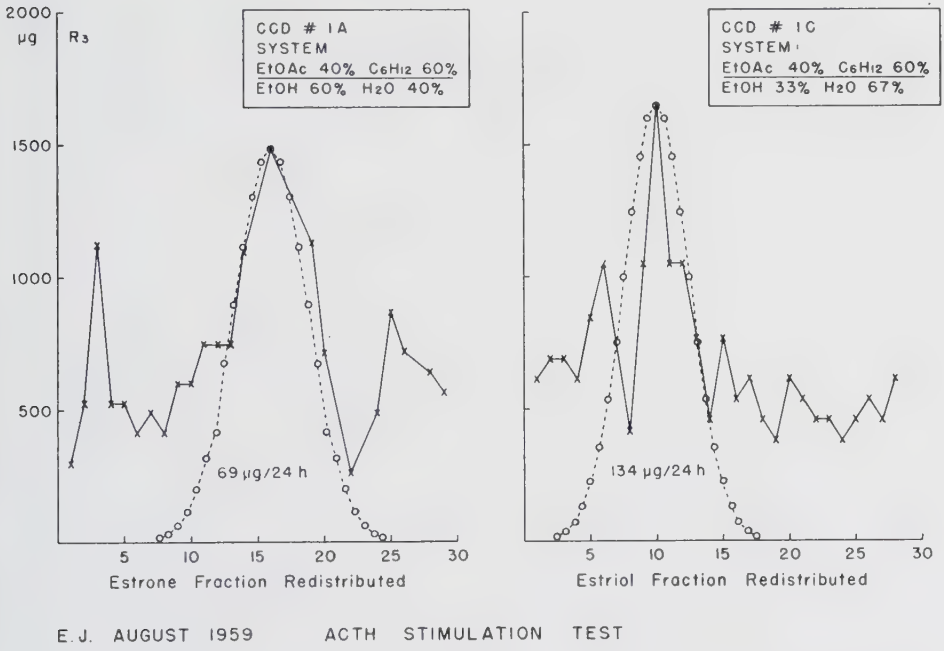

FIGURE 3.

fluorescence qui corresponde au coefficient de partition de l'œstradiol. Pour expliquer cette discordance entre les deux méthodes, il y a deux possibilités : soit que la méthode de Brown manque de spécificité pour la fraction œstradiol, soit que la quantité de ce phénolstéroïde peut-être très réduite dans ce cas et masquée par des produits de contamination, n'a pas donné un pic de fluorescence. Nous avons redistribué la fraction œstriol du CCD N° 1 contenue dans les tubes 23 à 29. Le CCD 1 C (figure 3) montre deux pics de fluorescence bien distincts : le produit isolé dans le tube 10 a le même coefficient de partition et le même Rf que l'œtriol. Le produit isolé dans le tube 6 est plus polaire que l'œstriol, c'est un phénolstéroïde par la réaction qu'il donne avec le chlorure ferrique et le ferricyanure de potassium.

La courbe de distribution des phénolstéroïdes à la suite de l'épreuve d'inhibition par la déxaméthasone CCD 2 (figure N° 2) montre la présence d'œstrone, d'œstradiol et d'œstriol. L'analyse chromatographique des fractions ainsi isolées montre la présence d'œstrone dans le tube 5, d'œstriol avec une petite proportion de substances plus polaires dans le tube 22, et qu'environ le tiers du produit fluorescent dans le tube 15 a le même Rf que l'œstradiol. Nous avons effectué le fractionnement par distribution à contre courant des phénolstéroïdes pendant la période des métastases (février et avril 1960) nous n'avons trouvé ni œstrone, ni œstradiol, seul de l'œstriol et des produits plus polaires non identifiés étaient isolés chaque fois.

Le fractionnement des 17 C-S montre une prépondérance des 11 desoxy 17 C-S sur les 11 oxy 17 C-S avec une élévation très importante de la DHEA. En présence de la tumeur primitive (août 1959) la moyenne de quatre fractionnements montre que la DHEA constitue environ 33 % de la totalité des 17 C-S (51/150 mg). Au mois de mai 1960, un mois avant le décès de la malade, la quasi-totalité des 17 C-S était formée de DHEA.

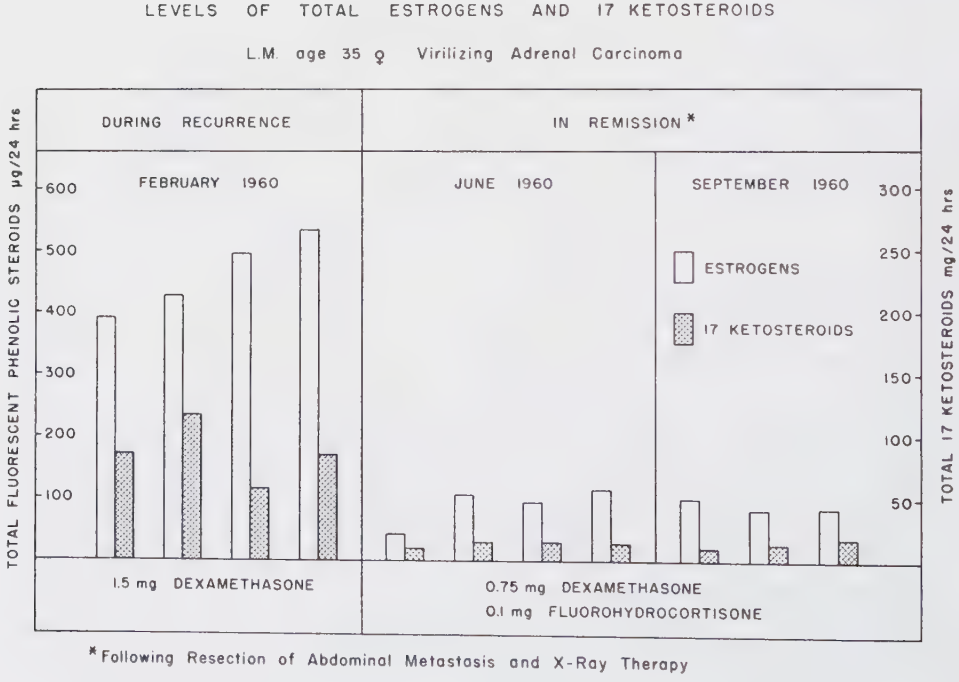

FIGURE 4.

Deuxième observation

Les résultats des dosages des 17 C-S et des phénolstéroïdes urinaires totaux sont présentés dans la figure N° 4.

Comme dans le cas précédent, les variations des taux des 17 C-S et des phénolstéroïdes sont concominantes. Notons la chute des taux des stéroïdes urinaires qui a fait suite à la résection de la métastase abdominale et à la radiothérapie.

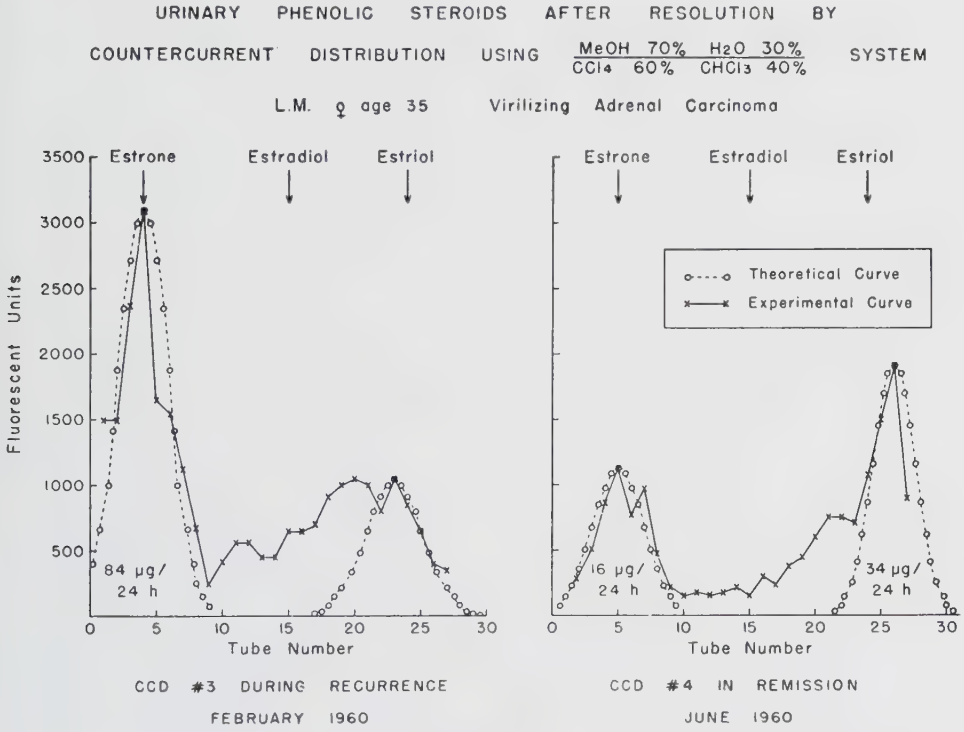

FIGURE 5.

Le fractionnement des phénolstéroïdes au cours de la récidive en février 1960 a montré la prépondérance très marquée d'un seul œstrogène. En effet le CCD N° 3 (figure 5) montre un pic de fluorescence très important au tube 4 qui a le même coefficient de partition que l'œstrone. L'analyse par chromatographie sur papier des produits isolés confirme la présence d'œstrone dans le tube 4, mais l'analyse du contenu des tubes 13 à 15 et du tube 23 n'a pu démontrer ni la présence d'œstradiol, ni celle d'œstriol.

En juin 1960, pendant que la malade était en période de rémission, nous avons étudié ses phénolstéroïdes urinaires. Il n'y avait plus cette forte prépondérance d'un seul métabolite œstrogénique sur les autres, nous avons trouvé de l'œstrone et de l'œstriol sans réussir à détecter la présence d'œstradiol. (CCD N° 4 figure 5). En septembre, la malade était encore en rémission, le résultat du fractionnement des phénolstéroïdes était similaire à celui observé en juin. Signalons enfin que le fractionnement des 17 C-S chez cette malade n'a pas montré l'augmentation unilatérale d'un métabolite comme dans le cas précédent, toutes les fractions des 17 C-S étant élevées en cas de récidive.

Troisième observation

Les dosages des stéroïdes urinaires dans ce cas ne sont pas encore terminés. Nous l'avons inclus dans cette étude à cause de l'augmentation des taux de phénolstéroïdes urinaires par la stimulation à l'ACTH. Nous présentons les résultats préliminaires que nous avons obtenus, dans ce cas, dans le tableau suivant :

En présence de la tumeur primitive	17 C-S mg/24 h.	17 OH mg/24 h.	Phénolstéroïdes (fluorescence totale). Microgram./24 h.
Contrôle	21,3 20,5	8 11,4	460 (hydrolyse acide).
1er jour ACTH	23,5	19,5	1.480 (hydrolyse acide) 4.150 (hydrolyse par Hélix Pomatia), (étant les moyennes des 2 jours d'ACTH)
2e jour ACTH	38,5	37,1	

Notons deux faits : 1) les très faibles variations du taux 17 OH et surtout du taux 17 C-S au premier jour d'ACTH sont en faveur d'une tumeur maligne ; 2) le taux des phénolstéroïdes a triplé après ACTH.

La purification, la séparation et le dosage par la réaction de Kober des œstrogènes urinaires selon la méthode de Brown au cours de la stimulation à l'ACTH a montré la présence de 290 microgrammes d'œstrone, 133 d'œstradiol, 1.410 d'œstriol par jour. Signalons enfin, qu'après surrénalectomie nous avons observé un effondrement des taux des stéroïdes urinaires, la fluorescence totale des phénolstéroïdes démontrait un taux de 29 microgrammes (hydrolyse par Hélix Pomatia).

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Pour conclure, nous aimerions d'abord situer ce travail parmi ceux qui ont été effectués dans ce domaine, ensuite, tenter d'apprécier la valeur des dosages des 17 céto-stéroïdes et des phénolstéroïdes en relation avec les données cliniques, enfin, discuter l'autonomie de l'activité sécrétoire des tumeurs malignes cortico-surrénaliennes.

De nombreux auteurs (61, 63, 90, 91, 92, 93, 94) ont déjà observé des taux élevés de phénolstéroïdes urinaires chez des malades des deux sexes présentant un hyperfonctionnement cortico-surrénalien dû soit à une hyperplasie glandulaire soit à une tumeur. Les travaux de West, Damast et Pearson (58) sur des malades ovariectomisées démontrent que la sécrétion d'œstrogènes par la cortico-surrénale est sous le contrôle de l'ACTH. Selon les études de Migeon et Gardner (95) dans les cas d'hyperplasie cortico-surrénalienne l'administration de cortisone diminue le taux des phénolstéroïdes urinaires tandis que dans les cas de tumeur cette épreuve de suppression par les cortico-stéroïdes est sans effet. Gallagher et ses collaborateurs ont démontré que certains carcinomes de la cortico-surrénale peuvent être hormono-dépendants (96).

L'interprétation de ces conclusions doit être faite, au moins partiellement, en fonction des méthodes de dosage des phénolstéroïdes utilisées dans chaque cas ; celles-ci étant la pierre de touche de ces travaux. Ainsi, du point de vue de la méthodologie, une valeur limitée doit être attribuée aux conclusions de Migeon et ses collaborateurs (95). De plus, affirmer que l'activité sécrétoire d'une tumeur maligne de la cortico-surrénale est autonome ou sous le contrôle endocrinien est très difficile ; E. Diczfalusy a observé une variabilité spontanée de l'activité sécrétoire de ces tumeurs, Decourt et ses collaborateurs semblent partager cette opinion (97).

Dans ce travail nous avons employé une méthode de dosage des phénolstéroïdes qui répond aux critères essentiels de précision de reproductibilité, de sensibilité et de spécificité. La purification, la séparation et l'identification des œstrogènes ont été accomplies par la distribution à contre courant, suivant la méthode de Engel et la nature de tous les produits ainsi isolés a été confirmée par chromatographie sur papier. Nous avons aussi comparé les résultats obtenus par contre courant avec ceux obtenus par la méthode de Brown. Enfin, pour atténuer les aléas de la variabilité sécrétoire spontanée des tumeurs malignes cortico-surrénaliennes nous avons multiplié le nombre des dosages.

Les taux des phénolstéroïdes urinaires dans les trois cas de carcinome virilisant de la surrénale que nous avons étudiés étaient anormalement élevés au début de l'affection, et à chaque récidive en cours d'évolution. Les variations parallèles des taux urinaires d'œstrogènes et de 17 céto-stéroïdes permettent d'attribuer à ces phénolstéroïdes une origine surrénalienne probable. Cependant aucune tentative n'a été faite pour déterminer si l'origine de la biosynthèse de ces phénolstéroïdes pouvait être attribuée avec certitude à la tumeur primitive, aux métastases ou aux deux. On ne doit pas exclure l'hypothèse d'une sécrétion par la tumeur de précurseurs non œstrogéniques qui seraient, par la suite, métabolisés en phénolstéroïdes. Ceci est concevable depuis les travaux de Ryan (98) dans lesquels il a été démontré que l'œstriol peut provenir de la déhydroépiandrostérone via la 16 hydroxy testostérone, sans pour autant provenir de l'œstrone-œstradiol. Ainsi l'interprétation des taux anormalement élevés de phénolstéroïdes comme indice d'une activité sécrétoire œstrogénique endrogène ne doit-elle être faite qu'avec beaucoup de réserves.

Il est généralement admis que chez la femme un taux très élevé de 17 céto-stéroïdes urinaires est le témoin biochimique d'un syndrome de masculinisation. Or il est remarquable que dans la première observation, avec des taux de 17 céto-stéroïdes urinaires de 70 à 100 mg/24 h. la malade avait normalement ses règles, ainsi qu'une tension pré-menstruelle dont elle était coutumière. La malade ne présentait aucun signe clinique en dépit de l'excrétion de taux très élevés de stéroïdes. Cette discordance entre les données cliniques et les résultats biochimiques avait été observée dans certains cas de virilisme non accompagné d'élévation des taux des 17 céto-stéroïdes urinaires. Ces discordances s'expliquent par le fait que les 17 céto-stéroïdes proviennent, comme nous l'avons montré au chapitre de généralités, de précurseurs endogène

divers, doués d'une activité androgénique très inégale. Aussi la signification que l'on peut attribuer au dosage des 17 céto-stéroïdes urinaires est-elle limitée. Forchielli et Dorfman ont tenté de résoudre ce problème en mettant au point une méthode de dosage de la testostérone dans le sang. Cette hormone étant la substance douée de la plus grande activité androgénique. Cette méthode est encore trop complexe pour être d'application clinique courante; toutefois, elle a permis d'obtenir des résultats concordants.

Nous voudrions, dans ce travail, attirer l'attention sur certaines conclusions qui peuvent être dégagées d'une étude comparée entre les renseignements histo-pathologiques et les résultats du fractionnement des 17 céto-stéroïdes et des phénolstéroïdes urinaires, et de leur dosage.

Remarquons que la période de survie de la malade, dans la première observation, a été inférieure à un an de la date d'ablation de la tumeur primitive ; par contre, dans la deuxième observation, cette période de survie est supérieure à huit ans et la malade actuellement en vie est dans un état satisfaisant. L'aspect histologique de la tumeur était pourtant le même dans les deux cas. Du point de vue biochimique on a observé une prépondérance très marquée d'un phénolstéroïde sur les autres, en présence de la tumeur primitive, dans la première observation et lors des récidives dans les deux cas. Dans le premier, œstriol et DHEA formaient respectivement les fractions principales des œstrogènes et des 17 céto-stéroïdes. Dans le deuxième cas les phénolstéroïdes urinaires étaient composés en grande partie d'œstrone et toutes les fractions des 17 céto-stéroïdes étaient élevées. Cette prépondérance très nette d'un métabolite urinaire sur les autres a disparu chaque fois qu'une thérapeutique palliative s'avérait efficace. Ainsi, dans le deuxième cas pendant la récidive, l'œstrone formait environ 90 % du total des œstrogènes urinaires ; à la suite de l'ablation de la métastase abdominale et de la radiothérapie l'amélioration clinique s'est accompagnée d'une tendance à la normalisation de la « courbe » des phénolstéroïdes urinaires avec apparition d'œstrone et d'œstriol. A noter également que dans le premier cas, pendant les derniers mois de survie, alors que la malade ne présentait aucun symptôme, les études biochimiques pouvaient laisser prévoir la propagation des métastases. En effet, les dosages urinaires montraient d'une part une prépondérance de plus en plus accentuée de la DHEA sur la totalité des 17 céto-stéroïdes, au point que, dans le mois précédent le décès, les 17 céto-stéroïdes étaient composés en totalité de DHEA. Pendant la même période ni œstrone ni œstradiol n'ont été trouvés dans les urines et l'œstriol formait la grande majorité des phénolstéroïdes.

Avec un nombre aussi limité de cas il est très difficile d'établir des conclusions formelles. Cependant, nous pensons que le fractionnement des 17 céto-stéroïdes et des œstrogènes a une importance capitale; car, d'une part, il permet de caractériser la tumeur d'une façon plus spécifique, d'autre part, de suivre l'évolution de la maladie d'une manière plus éclairée et enfin, d'avoir un meilleur contrôle thérapeutique. L'attention doit se porter autant sur les taux relatifs des fractions composantes des stéroïdes urinaires que sur le taux total. La persistance d'un déséquilibre dans la biosynthèse des stéroïdes manifesté par une prédominance permanente d'un métabolite sur tous les autres, même avec un taux total des stéroïdes urinaires légèrement élevé, indique que le processus néoplasique est en activité. Chacune de ces tumeurs paraît être caractérisée individuellement par le défaut ou l'excès de certains systèmes enzymatiques Il nous semble qu'une classification biochimique de ces tumeurs serait utile pour distinguer entre elles certaines différences fondamentales, inaccessibles au diagnostic histologique.

Nous avons observé une stimulation par l'ACTH de la tumeur maligne primitive ; cette stimulation s'est manifestée dans les deux cas étudiés par l'élévation du taux des phénolstéroïdes urinaires. A la suite de l'épreuve de suppression par le dexaméthasone une diminution des taux a été observée, plus manifeste dans ceux de phénolstéroïdes urinaires que dans les taux des 17 céto-stéroïdes. On peut donc dire que si les épreuves de stimulation par l'ACTH et d'inhibition par les corticostéroïdes sont très utiles dans la plupart des cas pour distinguer la nature maligne d'une tumeur, elles sont très loin d'avoir une valeur absolue. Il serait peut être possible d'expliquer la dissociation entre l'élévation considérable des phénolstéroïdes et celle modérée ou nulle des 17 céto-stéroïdes de la manière suivante : la stimulation par l'ACTH est suivie d'une augmentation de la sécrétion de stéroïdes en C 19 par la tumeur. Ces substances androgéniques seraient métabolisées en phénolstéroïdes (en C 18) avant leur élimination urinaire. Cette hypothèse nous paraît vraisembable étant donné la place terminale qu'occupe les œstrogènes dans la chaîne de biosynthèse des stéroïdes. On peut se demander alors, si le dosage des 17 céto-stéroïdes n'est pas insuffisant pour refléter l'activité sécrétrice de la tumeur et des métastases. Il nous semble que l'adjonction du dosage des phénolstéroïdes à celui des 17 céto-stéroïdes permettrait d'avoir des renseignements plus complets à cet égard.

Dans la première observation, l'épreuve à l'ACTH répétée au cours de l'évolution de la maladie n'a été suivie d'aucune élévation du taux des

stéroïdes urinaires. Ce qui permet de penser que la tumeur primitive était hormono-dépendante, tandis que les métastases sont devenues autonomes. On conçoit que des constatations semblables à notre observation soient d'un grand intérêt, car si l'ACTH contrôle ces tumeurs à leurs débuts, l'opportunité d'une hypophysectomie précoce devrait être envisagée. Dans cette optique, on peut se demander si, dans le cas N° 1, une telle thérapeutique appliquée au stade de la tumeur primitive n'aurait pas changé l'évolution galopante du processus néoplasique.

RESUME

Les trois cas de carcinome virilisant de la cortico-surrénale que nous reportons, ont présenté des taux anormalement élevés de phénol-stéroïdes urinaires. Les taux ont augmenté dans deux cas après l'administration d'ACTH. Nous avons discuté la valeur des dosages des stéroïdes urinaires, l'autonomie et l'hormono-dépendance de ces tumeurs et de leurs métastases. Ces observations sont précédées par un aperçu sommaire des données récentes biochimiques histophysiologiques et anatomo-cliniques sur la cortico-surrénale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bloch K. ; J. Biol. Chem. : 157, 661, 1945.
2. Zaffaroni A., Hechter O., et Pincus G. ; J. Am. Chem. Soc. : 73, 1390, 1951.
3. Solomon S,, Lenz A.L., Van de Wiele R. et Lieberman S. ; Proc. Amer. Chem. Soc. 126th meeting, New-York, septembre 1954.
4. Caspi E., Ungar F., et Dorfman R.I. ; J. Org. Chem. 22, 326, 1957.
5. Kurath P., Ganis F.M. et Radakovich M. : J. Am. Chem. Soc. : 79, 5.323, 1957
6. E.E. Beaulieu : Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences t. 251, p. 1421-1423, séance du 3 octobre 1960.
7. Grundy H.M. et Simpson S.A. ; Nature 169, 785, 1952.
8. Simpson S.A., Tait J.F., Wettstein A., Neher R., Euw J., Schindler D., et Reichstein T. ; Experimentia 10, 132, 1954
9. An International Symposium on Aldosterone ; Muller A.F. and O'Connor C.M. Eds Churchill, London, 1958 (p. 56).
10. Rosenfeld G., Rosemberg E., Ungar F. et Dorfman R.I. ; Endocrinology 58, 255, 1956.
11. Venning E.H. Recent Progress Hor. Res. 12, 185, 1956.
12. Liddle G.W., Bartter F.C., Duneau L.E. Jr., Barber J.K. et Delea C. J. Clin. Inves. 34, 949, 1955.
13. Bartter F.C., Liddle G.W. Duncan L.E. J. Clin Inves. 35, 1.306, 1956.
14. Venning E.H., Primrose T., Caligaris L.C.S. et Dyrenforth ; J. Clin. End. and Metab. 17, 473, 1957.
15. Venning E.H., Mc Corriston J.R., Dyrenforth et Beck ; Met. Clin. and Exp. 7, 293, 1958.
16. Vesen R.,Funel P., Lemonnier F., Beaulieu E.E. et de Vigan M. ; Sem. Hop. 32, 3.205, 1956. Chem. Abst. 51, 8.947, 1957.
17. Mc Crory W.W. et Eberlein W.R. ; J. Clin. Invest. 37, 917, 1958.
18. Mason H.L., Myers C.S., et Kendall E.C.J. biol. Chem. 116, 267, 1936
19. De Fremery P., Laqueur E., Reichstein, Spanhoff, Vyldert J.E. ; Nature 139, 26, 1937.
20. Steiger M., et Reichstein T. ; Helv. Chim. Acto 29, 1.164, 1937.
21. Reichstein T. et Von Euw J. ; Helv. Chim. Acto 21, 1.197, 1938.
22. Steiger M. et Reichstein T. ; Helv. Chim. Acta 21, 546, 1938.
23. Pfiffner J.J., et North H.B. ; J. Biol. Chem. 132, 459, 1940.
24. Reichstein T., et Von Euw J. ; Helv. Chim. Acta 23, 1258, 1940.
25. Hechter O., Jacobsen R.P., Jeanloz R., Levy H., Marshall C.W. Pincus G. et Shenker. Arch. Biochem. 25, 457, 1950.
26. Mc Ginty D.A., Smith G.N., Wilson M.L. et Worrel C.S. ; Science 112, 506, 1950.
27. Bush I.E. et Sandberg A.A. ; J. Biol. Chem. 205, 783, 1953.
28. Peterson R.E. ; J. Biol. Chem. 225, 25, 1957.
29. Silber R.H. ; Clin. Chem. 1, 234, 1955.
30. Peterson R.E. et Wyngaarden J.B. ; J. Clin. Invest. 35, 552, 1956.
31. Romani J.D. ; Compt. Rend. Soc. Biol. 150, 644, 887, 1706, 1751 (1956).
32. Brown H., Englert E.Jr. et Wallach S. ; J. Clin. End and Met. 17, 1191, 1957.
33. Englett E. Jr., Brown H., Willardson D.G., Wallach S. et Simons E.L. : J. Clin. End and Metab. 18, 36, 1958.
34. BroWn H., Englert E. Jr. et Wallach. S., J. Clin. End. and Met. 18, 167, 1958.

35. Elk-Nes K.B. et Brizzee K.R. ; Am. J. Physiol. 193, 403, 1958.
36. Hilton J.G., Weaver D.C., Muelheims, Glaviano et Wegria ; Am. Jour. Physiol. 192, 525, 1958.
37. Liddle G.W., Estep H.L., Kendall J.W. Jr., Williams et Townes : J. Clin. End and Metab 19, 875, 1959.
38. Reichstein T. et Shoppee C.W. ; Vitamins and Hormones 1, 346, 1943.
39. Bloch E., Dorfman R.I. et Pincus G. : Arch. Biochem. and Biophys. 61, 245, 1956.
40. Plantin L.O., Diczfalusy E. et Birke G. : Nature 179, 421, 1957.
41. Savard K., Dorfman R.I., Bagget B., Engel L.L., Lister L.M. et Engel F.L. ; J. Clin. End. and Metab. 16, 970, 1956.
42. Anliker R., Rohr O., Marti M. : Hel. Chim. Acta 39, 1100, 1956.
43. Bloch E., Dorfman R.L. et Pincus G. ; J. Biol. Chem. 224, 737, 1957.
44. Thomas P., Forchielli E., Dorfman R.I. : J. Biol. Chem. 235, 2797, 1960.
45. Venning E.H., Giroud C., J.P. Dyrenfurth et Beck J.C. : Can. J. Biochem. and Physiol. 33, 605, 1955.
46. Ulick S., et Lieberman S. : J. Am. Chem. Soc. 79, 6567, 1957.
47. Dorfman R.I. Rec. Prog. Horm. Res. 9, 5, 1954.
48. Dorfman R.I. J. Clin. End. and Metab. 14, 318, 1954.
49. Jaoude F.A., Beaulieu E.E. et Jayle M.F. : Acta End. 26, 30, 1957.
50. Jayle M.F., Weinmann S.H., Beaulieu E.E. et Vallin T.; Acta End. 29, 513, 1958.
51. Beaulieu E.E. : Les Hypercorticismes Surrénaliens, Paris, Massonié, 1958.
52. Meyer A.S. : Bioch. Biophys. Acta 17, 441, 1955.
53. Bagget B., Engel L.L., Balderas L., Lanman G., Savard K. et Dorfman R.I.; Endocrinology 64, 600, 1959.
54. Salhanick H.A. and Berliner D.L.; J. Biol. Chem. 227, 583, 1957.
55. Savard K., Andrec K., Brooksbank B.W.L., Reynaric, Dorfman R.I. et Heard R.D.H.; J. Biol. Chem. 231, 765, 1958.
56. Dao T. Science 118, 21, 1953.
57. Smith O.W. and Emerson K., Proc. Soc. of Exp. Biol. New-York, (85) 1954.
58. West C.D., Damast B. et Pearson O.H., J. Clin. Invest. 37, 341, 1958.
59. Frank R.T.; Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 31, 1204, 1934.
60. Frank R.T. J. Amer. Med. Ass. 109, 1121, 1937.
61. Mason H.L., Kepler E.J.; J Biol. Chem. 161, 235, 1945.
62. West C.D., Damast B. et Pearson O.H.; J. Clin. End. and Metab. 18, 15, 1958.
63. Keller M., Hanser A., Walser A.: J. Clin. End. and Metab. 18, 1384, 1958.
64. Smith O.W., Smith G.V. et Gavian N.G.; American Journal of Obs. and Gyn. 78, 1040, 1959.
65. Blackman S.S., Bull. John Hopkins Hospital : 78, 180, 1946.
66. Crowder R.E.; Carnegie Contributions to Embryology 36, 193, 1957.
67. Bernishke K. Block E., et Hertig A.T. : Endocrinology 58, 598, 1956.
68. Lever J.D., Endocrinology 58, 163, 1956.
69. Ashworth C.T., Race G., Mollenhaver H.H.; Amer. Journal Pathol. 35, 425, 1959.
70. Hayano M., Saba A., Dorfam R.I., Hechter O.; Rec. Prog. Hor. Res. 12, 79, 1956.
71. Luft J., Hechter O.; J. Biophy. and Biochem. Cyt. 3, 615, 1957.
72. Karnovsky M.L. and Deane H.W.; J. Histochem. and Cytochem. 3, 85, 1955.
73. Symington T., Duguid W.P. et Davidson J.J.; J. Clin. End. and Metab. 16, 580, 1956.
74. Symington T., Currie A.R., O'Donnel, Grant, Oastler and Whyte W.G. : Ciba Foundation Colloquia in Endocrinology, 12, 102, 1958, (Little Brown & Co., Boston).
75. Melicow M.M. and Cahill G.F.; J. Clin. End. and Metab. 10, 24, 1950.
76. Landing B.H. (commentaires de Prunty).
Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 1955, Vol. 8 The human adrenal Cortex.
77. Lewis R.A., Klein R. et Wilkins L.; J. Clin. End. and Metab. 10, 703, 1950.
78. Guillon M.M.J., Colas J., Trichereau R., Delumeau G., et Beaulieu E.E.; Annales d'Endocrinologie N° 3, 331-335, 1961.

79. Soffer L.J., Dorfman R.I. et Gabrilove J.L. ; The Human Adrenal Gland, Lea and Febiger, Philadelphia 1961.
80. Solomon S., Lanman J.T., Lind J. et Lieberman S.; J. Biol. Chem. 233, 1084, 1958.
81. Bloch E. et Bernischke K. : J. Biol. Chem. 234, 1085, 1959.
82. Villee D.B., Engel L.L. et Villee C.A.; Endocrinology 65, 465, 1959.
83. Jayle, Baulieu E.E. et al. « Analyse des stéroïdes hormonaux » Edit. Masson et Cie 1961.
84. Engel LL., Rec. Prog. Horm. Res. 5, 335, 1950.
85. Bates R.W. and Cohen H.; Fed. Proc. 6 : 236, 1946.
86. Craig L.C. and Craig D.; Technique of Organic Chemistry, New-York, A. Weissberger, vol. 3, P. 171, 1950.
87. Axelrod L.R.; J. Biol. Chem. 201, 1953.
88. Bush J.E.; Bioch. J. 50 : 370, 1952.
89. Porter Ch. et al.; J. of Lab. and Clin. Med. Vol. 54, N° 3, 1959.
90. Bethoux R., Guinet P., Merrin J., Mornex et Pedard J.; Annales d'Endocrinologie 17, 75, 1956.
91. Wallach S. Brown H., Englebert et Eik-Nes; J. Clin. End. Metab. 17, 945, 1957.
92. Snaith A.H.; J. Clin. End. and Metab. 18, 318, 1958.
93. Wolf E.T., Mizis L.C., Newton B. Tuttle L.C., Hettig R.A., Collins V.P. et Gordon W.B.; J. Clin. End. and Metab. 18, 310, 1958.
94. Rapports du Congrès International d'Endocrinologie à Copenhague, 1960.
    a) R. Tourneur (Hôpital Broussais, Paris)
    « Carcinome Féminisant de la Glande Surrénale ».
    b) Tadaschi Miyake (Japon)
    « Endocrine Findings before and after treatment of Hyperadrenocorticism ».
    c) R. Romanelli et ses collaborateurs (Université de Pise, Italie)
    « Identification of Estrone from a tumor in a case of Feminising adrenal carcinoma ».
95. Migeon Cl. J. and Gardner L.J.; J. Clin. End. and Metab. vol. 12, 1503, Dec. 1952.
96. Gallagher T.F., Kapas A., Spencer H. et Lazlo D.; Science, 124, 487, 1956.
97. Decourt J., Michard P.P., Weinmann S.H., Louchart J. et Beaulieu E.E. Annales d'Endocrinologie, Tome 20, N° 3, p. 342, 1959.
98. Ryan K.J.; J. of Biol. Chem. Vol 234, N° 8, août 1958.

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur
de l'Académie de Paris :
J. ROCHE

Le doyen
de la Faculté de Médecine :
L. BINET

Le Président
de la thèse :
J. DECOURT

Imp. RAFFESTIN - Paris